T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK, DEPRESİF, ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM YKL-40 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şule SÖZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL BAKIRKÖY PROF. DR. MAZHAR OSMAN RUH SAĞLIĞI VE SİNİR HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
PSİKİYATRİ KLİNİĞİ

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK, DEPRESİF, ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM YKL-40 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şule SÖZEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU

İSTANBUL - 2017

I. ÖNSÖZ

Hastane Yöneticiliği ve Başhekimliği'ne,

Bilgi birikimi ve insani değerleri ile her zaman yol gösterici olan hocam Doç. Dr. Mehmet Cem İLNEM'e,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince ilgi ve desteğini sunan, eğitimimde emeğini hiç esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Prof.Dr. Nesrin KARAMUSTAFALIOĞLU'na,

Tez hazırlık dönemimde bilgi ve deneyimlerini içtenlikle paylaşan Uz.Dr. Tevfik Kalelioğlu'na,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım servisimizin uzmanları Uz. Dr. Ferhan YENER'e, Uz. Dr. Derya İPEKÇİOĞLU'na, Uz. Dr. Ömer Faruk ASLANER'e, Uz. Dr. Neslihan ŞİMŞEK'e, Uz. Dr. Duru Saygın GÜLBAHAR'a, Uz. Dr. İbrahim Enis KAYRAN'a

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Uz. Dr. Şahap ERKOÇLAR'a, Doç. Dr. Cüneyt EVREN'e, Uz. Dr. Ahmet TÜRKCAN'a, Doç Dr. Ejder Akgün YILDIRIM'a, Doç. Dr. Aysun SOYSAL'a, Doç. Dr. Gül KARAÇETİN'e,

Asistan arkadaşlarım Dr. Pelin ÜNALAN'a, Dr. Burcu KÖK'e, Dr. Özge YÜKSEL'e, Dr. Refik CİHNİOĞLU'na,

Eğitimimde emeği olan hastanemiz uzmanlarına, beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer hastane çalışanlarına,

Tüm 7. psikiyatri birimi hemşire-sağlık memuru ve yardımcı personeline,

Sevgi ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim aileme,

Kendilerinden mesleğim ve yaşam adına çok şey öğrendiğim hastalarıma teşekkür ederim.

Dr. Şule SÖZEN

İstanbul, 2017

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. ÖNSÖZ ..... **I**
II. İÇİNDEKİLER ..... **II**
III. ÖZET ..... **IV**
IV. ABSTRACT ..... **V**
V. KISALTMALAR ..... **VI**
VI. TABLO LİSTESİ ..... **VII**
VII. ŞEKİL LİSTESİ ..... **VIII**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. BİPOLAR BOZUKLUK 3
2.1.1. Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma 3
2.1.1.1. DSM-5 Manik Epizot Kriterleri 4
2.1.1.2. DSM-5 Hipomanik Epizot Tanı Kriterleri 5
2.1.1.3. DSM-5 Yeğin (Major) Depresif Epizot Tanı Kriterleri 7
2.1.1.4. Akiskal'e Göre Bipolar Spektrumu 8
2.1.2. Bipolar Bozukluk Tarihçesi 9
2.1.3. Epidemiyoloji 10
2.1.4. Etiyoloji 10
2.1.4.1. Genetik Nedenler 10
2.1.4.2. Monoamin Sistemleri 11
2.1.4.3. Nöral Plastisite ve Hücre içi Haberciler 11
2.1.4.4. Nöroendokrin Düzenleme ve HPA Aksı 12
2.1.4.5. Nöroanatomik Değişiklikler 13
2.1.4.6. Mitokondriyal Disfonksiyon 14
2.1.4.7. Oksidatif Stres 14
2.2. BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİ 15
2.2.1. Lityum 15
2.2.2. Valproik Asit 15
2.2.3. Karbamazepin 16
2.2.4. Lamotrijin 16
2.2.5. Antipsikotik İlaçlar 16
2.2.6. Elektrokonvulzif Terapi 17

2.3. İNFLAMASYON 17
2.3.1. Akut İnflamasyon 17
2.3.2. Kronik İnflamasyon 19
2.3.3. Merkezi Sinir Sistemi ve İnflamasyon 20
2.4. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON 21
2.5. YKL-40 ve İNFLAMASYON 23
3. YÖNTEM VE GEREÇLER 26
3.1. ÖRNEKLEM 26
3.2. YÖNTEM 26
3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER 28
3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu: 28
3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) 28
3.3.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD): 28
3.3.4. YKL-40'ın Ölçümü ve Hesaplanması 28
3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER 32
4. BULGULAR 33
4.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLER 33
4.1.1. YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması 46
4.1.2. YKL-40'ın Diğer Parametrelerle İlişkisi 47
5. TARTIŞMA 51
5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN TARTIŞILMASI 53
5.2. YKL-40 SONUÇLARININ TARTIŞILMASI 54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 59
7. KAYNAKLAR 61
8. EKLER 72
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI 72
EK 2 - BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU 73
EK 3 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU 75
EK 4 - YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 78
EK 5 - HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ 81

III. ÖZET

BİPOLAR BOZUKLUK MANİK, DEPRESİF, ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM YKL-40 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şule SÖZEN

AMAÇ: Son yıllarda bipolar bozukluk (BPB) etiyolojisinde inflamatuvar süreçlerin rolü ile ilgili yapılan çalışmalar gittikçe artmaktadır. Hem periferik dolaşımda hem de merkezi sinir sisteminde özellikle sitokinler üzerinde yoğunlaşan bu araştırmalarda, hastalığın hem atak hem de ötimik dönemlerinde inflamatuvar belirteçlerin arttığına dair bulgular elde edilmiştir. Çalışmamızda, bir pro-inflamatuvar belirteç olan YKL-40'ı bipolar bozukluk hastaları ile sağlıklı kontroller arasında karşılaştırdık.

YÖNTEM: Haziran 2016 ile Haziran 2017 tarihleri arasında hastanemiz akut psikiyatri kliniklerinde yatarak tedavi gören veya ayaktan tedavi ünitesine başvuran DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar-1 bozukluğu olan erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. 44 manik dönem , 35 depresif dönem ve 42 ötimik erkek hasta rastgele seçilerek çalışmaya alınmıştır. Hasta gruba sosyodemografik veri formu, Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği (HAMD) uygulanmıştır. Yaş ve sigara içme durumu eşleştirilmiş 41 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubundan serum örnekleri alınarak YKL-40 düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Çalışmamızın başlıca bulgusu manik-depresif ve ötimik hasta gruplarının her üçünde de, sağlıklı kontrollere kıyasla serum YKL-40 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasıdır. Bipolar bozukluğun dönemleri arasında YKL-40 açısından anlamlı fark bulunmamıştır. YKL-40 ile hastalığın klinik özellikleri veya kan parametreleri kıyaslandığında ötimik hasta grubunda beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı arasında pozitif ilişki, depresyon grubunda ise HAMD puanları ile pozitif korelasyon olduğu görülmüştür.

SONUÇ: Bipolar bozukluğun her üç döneminde de bir inflamasyon belirteci olan YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla artmış serum düzeyleri; bipolar bozuklukta dönemden bağımsız olarak bir inflamatuvar durumun olduğunu, ve YKL-40'ın hastalığa özgü bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda çalışmamızın sonuçlarının, bipolar bozukluğun etyolojisine yönelik olarak inflamasyon teorisi üzerinden katkı sunduğunu düşünmekteyiz. Ancak YKL-40'ın bipolar bozukluk etİyolojisindeki rolünu anlamaya yönelik, hastalık evrenini temsil edebilecek daha geniş katılımlı ve diğer inflamasyon belirteçleriyle de ilişkisinin incelendiği takip çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Bipolar bozukluk, İnflamasyon, YKL-40

İletişim Adresi: sozen.sule@gmail.com

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF YKL-40 LEVELS IN MANIC-DEPRESSED-EUTHYMIC PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER AND HEALTY CONTROLS

Dr. Şule SÖZEN

OBJECTIVE: In recent years, many studies based on the role of inflammatory processes in the etiology of Bipolar Disorder (BPD) has been made. These studies focused on cytokines both in central nervous system and peripheral circulation and several lines of evidence indicate that pro inflammatory markers are increased in bipolar disorder patients both in episodes and also eutthymic state. In this study, we aimed to compare YKL-40 levels ,one of the pro-inflammatory markers, between BPD patients and health subjects.

METHOD: Male patients with bipolar-1 disorder according to DSM-5, who apply to our hospital in or out patient units between June 2016 and June 2017 are included in this study. 44 manic episode, 35 depressive episode and 42 euthymic patients are chosen randomly and these patients underwent a psychiatric interview by using socio-demographic data form, Young Mania Rating Scale (YMRS) and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). 41 volunteers who were matched for age and smoking included in the study as health controls. Serum samples are collected both from patients and healthy subjects to analyze YKL-40 levels.

RESULTS: The major finding of our study is, statistically significantly increased levels of YKL-40 in manic, depressive and euthymic states of bipolar disorder than healthy subjects. There isn't any difference about YKL-40 levels within patient groups. When we look to the relationship between YKL-40 levels and clinical features we found that there is an positive association between YKL-40 levels and white blood cell numbers, neutrophil numbers in euthimic state and HAMD scores in depressive state.

CONCLUSION: Higher levels of YKL-40 in all manic, depressive and euthymic states of bipolar disorder suggest us there is an inflammatory process independent from the disease state and YKL-40 can be considered as a trait marker. We also consider our study as a contribution to the inflammation theory in bipolar disorder. But to understand the role of YKL-40 in bipolar etiology, studies with large number of participants are needed. And also the relationship between other inflammatory markers and YKL-40 should be considered.

Keywords: Bipolar Disorder, Inflammation. YKL-40

Contact Address: sozen.sule@gmail.com

V. KISALTMALAR

AA : Araşidonik Asid
AS : Ankilozan Spondilit
BPB : Bipolar Bozukluk
BMI : Beden-Kitle İndeksi (Body Mass Index)
BDNF : Brain derived natriüretik factor
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
CRP : C Reaktif Protein
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
GAP 43 : Growth-associated protein-43
HAMD : Hamilton Depresyon Değerlendirme ölçeği
HPA : Hipotalamik-Pituiter-Adrenal Aks
5-HT : Serotonin
IL : İnterlökin
IFN-γ : İnterferon-gama
IL-1β : İnterlökin 1 beta
KBB : Kan Beyin Bariyeri
MSS : Merkezi Sinir Sistemi
MCP-1 : Monosit kemoatraktant protein
MBP : Miyelin basic protein
NE : Norepinefrin
NMDA : N-metil-D-aspartat
NFL : Neurofilament light chain
RA : Romatoid Artrit
sCD14 : Çözünebilir CD14 belirteci
sTNF-R1 : Çözünebilir TNF reseptör tip 1
sIL-2R : Çözünebilir interlökin-2 reseptör
TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör alfa
TIMP-1,2 : Doku metalloproteinaz inhibitör 1,2
VPA : Valproik Asit
vmPFC : Ventromedial prefrontal korteks
YMDÖ : Young Mani Derecelendirme Ölçeği

VI. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Manik epizot hastaların sosyodemografik verileri 34
Tablo 2: Depresif epizot hastaların sosyodemografik verileri.....35
Tablo 3: Ötimik epizot hastaların sosyodemografik verileri 36
Tablo 4: Sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri 37
Tablo 5: Manik Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmişleri.....40
Tablo 6: Manik Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmişleri.....40
Tablo 7: Depresif Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmiş.....41
Tablo 8: Depresif Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmiş.....42
Tablo 9: Ötimik Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri 43
Tablo 10: Ötimik Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri 44
Tablo 11: Depresif Epizot Hastalarının Farmakoterapisi 45
Tablo 12: Ötimik Dönem Hastaların Farmakoterapisi 45
Tablo 13: YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....46
Tablo 14: YKL-40 İkili Gruplar Arasında p Değerlerinin Karşılaştırılması 47
Tablo 15: YKL-40'ın diğer parametrelerle ilişkisi 48
Tablo 16: Tüm Grupların Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırması.....49

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Katılımcıların medeni durumu (%) 37
Şekil 2: Katılımcıların eğitim durumu (%) 38
Şekil 3: Katılımcıların Akrabalarında Hastalık Durumu (%) 38
Şekil 4: Katılımcıların Çalışabilirlik Durumu (%) 39
Şekil 5: YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması 46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bipolar Bozukluk (BPB) kronik gidişli, relaps ve remisyonlarla seyreden dünya çapında %1 ile %3 arası prevalansı olan bir hastalıktır. Tarihsel olarak manik depresif bozukluk olarak bilinen hastalık son zamanlarda artan araştırmaların sonucunda DSM-5'te bipolar ve ilişkili hastalıklar olarak ayrı bir kategoride ele alınmıştır. Bipolar bozukluk manik, depresif ataklar ve ötimik dönemlerle karakterizedir. Yüksek intihar oranları sebebiyle önemli bir mortalite nedeni olmasının yanında kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar gibi önemli komorbiditelerin nedenidir (1). Çoğunlukla madde kullanım bozuklukları ve riskli davranışların eşlik ettiği atak dönemleri hayat kalitesinde düşme, sosyal uyum güçlükleri, akademik hayatta başarısızlıklar ve iş gücü kaybını da beraberinde getirmektedir.

Etiyolojiye ait çalışmalar; genetik araştırmaları, monoamin sistemlerini, ikincil haberci sistemleri ve hücre içi kaskadları, oksidasyon mekanizması ve ürünlerini ve inflamasyon teorisini içermektedir (2). İkiz ve evlat edinme çalışmaları bipolar bozukluk için ailesel yükün hastalığın ortaya çıkışında önemli bir faktör olduğunu ortaya koymuştur. Son 50 yılda özellikle serotonin, dopamin ve noradrenalin sistemlerinin karmaşık bir nöral döngüde karşılıklı etkileşimleriyle etiyolojide rol oynadığına dair çalışmalar yapılmıştır (2). Benzer şekilde lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan serbest radikal hasarının etiyolojide rol oynayabileceği son yıllarda sıkça araştırılan bir konudur.

Son yıllarda yapılan birçok araştırma inflamasyon süreçlerinin bipolar bozukluk patofizyolojisi ile ilişkili olabileceğine dair veriler sunmaktadır (3). Beyin omirilik sıvısı (BOS) ve serum gibi materyallerden bakılabilen birçok inflamasyon belirteci bulunmaktadır, ve yenileri de literatüre eklenmektedir. İlk kez 1989 yılında tanımlanmış olan YKL-40 (chitinaz-3-like protein) proteini o zamandan beri çok sayıda farklı hastalık grubunda çalışılmıştır. Akut ve kronik inflamasyonda, remodellingte, fibroziste, ve kanser gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. İnflamatuvar süreçlerde aktive olan

astrosit hücrelerinin de ykl-40 ürettiği gösterilmiştir (4) ve ykl-40 glial hiperaktivite için bir biyolojik belirteç olarak düşünülmektedir(5).

Bu çalışmanın birincil amacı bipolar bozukluk tanısı almış hastalarda manik-depresif-ötimik dönemlerde serum ykl-40 düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasıdır. İkincil amacı ise serum ykl-40 düzeylerinin inflamasyon belirteçleri (CRP, sedimentasyon, lökosit, albümin) ile ilişkisini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BİPOLAR BOZUKLUK

2.1.1. Tanı Ölçütleri ve Sınıflandırma

Bipolar bozukluk relaps ve remisyonlarla giden, atak dönemleri arasında tam düzelmenin görülebildiği kronik gidişli bir hastalıktır. Öncesinde duygudurum bozuklukları altında sınıflanmaktayken DSM-5 ile birlikte bipolar bozukluk ve ilişkili hastalıklar olarak ayrı bir başlık altında tasnif edilmiştir.

- Bipolar 1 Bozukluk
- Bipolar 2 Bozukluk
- Siklotimik Bozukluk
- Madde/İlaç ile İndüklenmiş Bipolar ve İlişkili Hastalıklar
- Diğer Tanımlanmış Bipolar Bozukluklar
- Diğer Tanımlanmamış Bipolar Bozukluklar

Bipolar 1 bozukluk tanısı konulabilmesi için kişinin en az bir kez manik epizot geçirmesi gerekmektedir. Ardından hipomanik veya depresif epizotlar takip edebilir. Manik epizotun veya depresif epizot/ların ortaya çıkışı şizofreni, şizoaffektif bozukluk, delüzyonel bozukluk, şizofreniform bozukluk veya diğer tanımlanmış veya tanımlanmamış psikotik bozukluklar ile daha iyi açıklanmamalıdır. DSM-IV TR'de olan karma atak kategorisi kaldırılmıştır, bunun yerine belirteçler eklenmiştir.

- Anksiyöz Distresle Beraber Olan
- Karma Özellikler ile Beraber Olan
- Hızlı Döngü ile Beraber Olan
- Melankolik özellikler ile Beraber Olan
- Duygudurum Uyumlu Psikotik Özellikler ile Beraber Olan

- Duygudurum Uyumsuz Psikotik Özellikler ile Beraber Olan
- Katatoni ile Beraber Olan
- Peripartum Başlangıçlı
- Mevsimsel Özellik Gösteren
- Atipik Özellikler Gösteren

2.1.1.1. DSM-5 Manik Epizot Kriterleri

A) Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı veya sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az bir hafta (ya da hastaneye yatırılması gerekmişse herhangi bir süre), neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi.

B) Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden (üçü ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli derecede değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)

3. Her zamankinden daha konuşkan olma veya konuşmaya tutma

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C) Duygudurum bozukluğu, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağırdır ya da psikoz özellikleri vardır

D) Bu dönem bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvulzif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir mani dönemi, bir mani dönemi için, dolayısıyla ikiuçlu 1 bozukluğu tanısı için yeterli bir kanıttır.

Not: A-D tanı ölçütleri bir mani dönemini oluşturur. İkiuçlu 1 bozukluğu tanısı konabilmesi için yaşam boyu en az bir kez mani dönemi geçirilmiş olması gerekir.

2.1.1.2. DSM-5 Hipomanik Epizot Tanı Kriterleri

A) Kabarmış, taşkın ya da çabuk kızan, olağandışı veya sürekli bir duygudurumun ve amaca yönelik etkinlikte ve içsel güçte, olağandışı ve sürekli bir artışın olduğu ayrı bir dönemin, en az dört gün, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde sürmesi.

B) Duygudurum bozukluğunun olduğu ve içsel güçte ya da etkinlikte artma olduğu dönem boyunca, aşağıdaki belirtilerden (üçü ya da daha çoğu) (çabuk kızan bir duygudurum varsa dördü) belirgin derecede vardır ve bunlar olağan davranışlardan önemli derecede değişiktir:

1. Benlik saygısında abartılı bir artış ya da büyüklük düşünceleri.

2. Uyku gereksiniminde azalma (örn. yalnızca üç saatlik bir uykuyla kendini dinlenmiş olarak duyumsar)

3. Her zamankinden daha konuşkan olma veya konuşmaya tutma

4. Düşünce uçuşması ya da düşüncelerinin sanki birbiriyle yarışıyor gibi birbiri ardı sıra geldiğine ilişkin öznel yaşantı

5. Dikkat dağınıklığı (kişinin dikkati önemsiz ya da ilgisiz bir dış uyarana kolaylıkla dağılır) olduğu bildirilir ya da öyle olduğu gözlenir

6. Amaca yönelik etkinlikte artma (toplumsal olarak, işte ya da okulda ya da cinsel bağlamda) ya da psikodevinsel kışkırtma (ajitasyon) bir amaca yönelik olmayan anlamsız etkinlik

7. Kötü sonuçlar doğurabilecek etkinliklere aşırı katılma (örn. aşırı para harcama, düşüncesizce cinsel girişimlerde bulunma ya da gereksiz iş yatırımları yapma)

C) Bu dönem, kişinin belirtisiz olduğu zamanlarda olduğundan çok daha değişik, işlevsellikte belirgin bir değişikliğin görüldüğü bir dönemdir.

D) Duygudurum bozukluğu ve işlevsellikte olan değişiklik başkalarınca gözlenebilir

E) Bu dönem, toplumsal ya da işle ilgili işlevsellikte belirgin bir düşmeye neden olacak denli ya da kişinin kendisine ya da başkalarına bir kötülüğünün dokunmaması için hastaneye yatırılmasını gerektirecek denli ağır değildir. Psikoz özellikleri varsa söz konusu dönem , tanım olarak, mani dönemidir.

F) Bu dönem bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde, bir ilaç, başka bir tedavi) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: Antidepresan tedavi (örn. ilaç tedavisi, elektrokonvulzif terapi) sırasında ortaya çıkan ve söz konusu tedavinin fizyolojiyle ilgili etkilerinin ötesinde sendrom düzeyinde süren tam bir hipomani dönemi, bir hipomani dönemi tanısı için yeterli bir kanıttır. Ancak bir ya da iki belirti (özellikle antidepresan kullanımından sonra ortaya çıkan çabuk kızmada artış , sinirlilik, ya da kışkırma belirtileri) bir hipomani dönemi tanısı için ne yeterli sayılmalı, ne de iki uçlu bozukluğa yatkınlığın bir göstergesi olarak görülmelidir.

Not: A-F tanı ölçütleri bir hipomani dönemini oluşturur. İkiuçlu 1 bozukluğunda hipomani dönemleri sık görülür ancak ikiuçlu 1 bozukluğu tanısı konabilmesi için hipomani dönemlerinin olması gerekli değildir.

2.1.1.3. DSM-5 Yeğin (Major) Depresif Epizot Tanı Kriterleri

A) Aynı iki haftalık dönem boyunca aşağıdaki belirtilerden beşi (ya da daha çoğu) bulunmuştur ve önceki işlevsellik düzeyinde bir değişiklik olmuştur; bu belirtilerden en az biri ya (1) çökkün duygudurum ya da (2) ilgisini yitirme ya da zevk almamadır.

Not: Açıkça başka bir sağlık durumuna bağlı belirtileri almayınız.

1. Çökkün duygudurum, neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur ve bu durumu ya kişinin kendisi bildirir (örn. üzüntülüdür, kendini boşlukta hisseder ya da umutsuzdur) ya da bu durum başkalarınca gözlenir (örn. ağlamakalı görünür) (**Not:** Çocuklarda ve ergenlerde kolay kızan bir duygudurum olabilir)

2. Bütün ya da neredeyse bütün etkinliklere karşı ilgide belirgin azalma ya da bunlardan zevk almama durumu neredeyse her gün, günün büyük bir bölümünde bulunur (öznel anlatıma göre ya da gözlemle belirlenir)

3. Kilo vermeye çalışmıyorken (diyet yapmıyorken) çok kilo verme ya da kilo alma (örn. bir ay içinde ağırlığının %5'inden daha çok olan bir değişiklik) ya da neredeyse her gün, yeme isteğinde azalmaya da artma (**Not:** Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama göz önünde bulundurulmalıdır.)

4. Neredeyse her gün, uykusuzluk çekme ya da aşırı uyuma.

5. Neredeyse her gün, psikodevinsel kışkırma (ajitasyon) ya da yavaşlama (başkalarınca gözlenebilir; yalnızca öznel, dinginlik sağlayamama ya da yavaşladığı duygusu taşıma olarak değil)

6. Neredeyse her gün, bitkinlik ya da içsel gücün kalmaması (enerji düşüklüğü)

7. Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı ya da uygunsuz suçluluk duyguları (sanrısal olabilir) (yalnızca hasta olduğundan ötürü kendini kınama ya da suçluluk duyma olarak değil).

8. Nerdeyse her gün, düşünmekte ya da odaklanmakta güçlük çekme ya da kararsızlık yaşama (öznel anlatıma göre ya da başkalarınca gözlenir)

9. Yineleyici ölüm düşünceleri (yalnızca ölüm korkusu değil), özel eylem tasarlamaksızın yineleyici kendini öldürme (intihar) düşünceleri ya da kendini öldürme girişimi ya da kendini öldürmek üzere özel bir eylem tasarlama

B) Bu belirtiler klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

C) Bu dönem bir maddenin ya da başka bir sağlık durumunun fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Not: A-C tanı ölçütleri bir yeğin depresyon dönemini oluşturur. İkiuçlu 1 bozukluğunda yeğin depresyon dönemleri sık görülür ancak ikiuçlu 1 bozukluğu tanısı konabilmesi için böyle dönemlerin olması gerekli değildir.

Not: Önemli bir yitim (kayıp) (örn. yas, batkınlık (parasal çöküntü), doğal bir yıkım sonucu yitirilenler, önemli bir hastalık ya da yetiyitimi) karşısında gösterilen tepkiler arasında, A tanı ölçütünde belirtilen, yoğun bir üzüntü duygusu yaşama, yitimle ilgili düşünüp durma, uykusuzluk çekme, yeme isteğinde azalma ve kilo verme gibi belirtiler olabilir ve bunlar da bir depresyon dönemini andırabilir. Bu gibi belirtiler anlaşılabilir ya da yaşanan yitime göre uygun bulunabilirse de, önemli bir yitime olağan tepkinin yanı sıra bir yeğin depresyon döneminin de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu karar, kişiden alınan öykünün ve yitim bağlamında yaşanan acının kültürel ölçülere göre dışavurumunun değerlendirilmesi gerekir.

2.1.1.4. Akiskal'e Göre Bipolar Spektrumu

Akiskal, bipolar bozukluğu spektrum kavramı içinde değerlendirmiş ve DSM sınıflandırmasına karşı, farklı klinik özelliklerin tanımlandığı on bir alt gruptan oluşan, ayrı bir tasnifleme oluşturmuştur.

BPB 1⁄4 : Depresif epizodlar ve antidepresanlara yanıtta hızlı tükenme

BPB 1⁄2 : Şizobipolar bozukluk

BPB I : Manik- Depresif hastalık

BPB I 1⁄2 : Uzamış hipomani ve depresyon

BPB II : Spontan hipomanik dönemler ve depresyon

BPB II 1⁄2 : Siklotimiye eklenmiş depresyon

BPB III : Depresyon ve antidepresan ya da somatik sağaltımla ilişkili hipomani

BPB III 1⁄2 : Madde ve/veya alkol kullanımıyla ilişkili duygudurum dalgalanmaları

BPB IV : Hipertimiye eklenen depresyon

BPB V : Karma hipomani ile depresyon

BPB VI : Demans içine yerleşmiş bipolarite

2.1.2. Bipolar Bozukluk Tarihçesi

Duygudurum bozuklukları yaklaşık 2500 yıllık tarihe sahip, ilk olarak eski Yunan ve Roma'da tanımlanmış olan hastalıklardır. Melankoli ilk kez Hipokrat (MÖ 460-357) tarafından "kara safra" ismiyle iştahsızlık, ümitsizlik, uykusuzluk, çabuk sinirlenme ve huzursuzluk hali olarak tanımlanmıştır. Yunan hekimler satürn gezegeninin etkisiyle salgılanan kara safranın duygudurumda kararmaya yol açtığına inanmışlardır. M.Ö. 1. yüzyıl civarında Soranus manik ve melankolik özelliklerin aynı atak sırasında yaşandığı olgulara denk gelmiştir fakat ilk olarak M.Ö. 150 yılları civarında Aretaeus melankoliyi maninin başlangıcı ve parçası olarak tanımlamıştır. Duygulanım bozuklukları konusundaki ilk ingilizce metin 1621'de Robert Burton'un yazdığı Melankolinin Anatomisi'dir. Burada somatizasyon ve hipokondriyazisi de içine alan geniş bir hastalık kümesi dahil edilmiştir ve yas ve aşk melankolisi gibi nedensiz melankolileri de tanımlamıştır. Jean-Philippe Esquirol (1840)'a kadar deliliğin bir şekli olarak görülen melankoli, yapılan sistematik gözlemler sonucu önce kısmi akıl hastalığı sonrasında da primer depresyonlar olarak tanımlanmıştır.Kraepelin (1856-1926) melankoli ve maninin türlerini tanımlamış ve düzelebilen psikiyatrik hastalıklara karşı olan bakış açısını değiştirmiştir. Bipolar bozukluğun sınıflandırılmasıyla ilgili çalışmalar ve gözlemler günümüze kadar devam etmiş ve hala da sürmektedir (2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Bipolar 1 bozukluk; ilk depresif, manik veya hipomanik atak için ortalama yaş 18 civarıdır. Bununla birlikte yaşlılık dönemi de dahil olarak herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmektedir. Hayat boyu prevalansta kadın erkek oranı 1,1:1 'dir. Kadınlarda hızlı döngülü ve karma özellikler ile gitme ihtimali erkeklere göre daha yüksektir ve eşlik eden hastalık gruplarında değişiklikler görülebilir. Bipolar 1 ve 2 bozukluklarda kadınlarda depresif semptom görülme olasılığı erkeklere göre daha yüksektir. Kadın ve erkek hastaların her ikisinde de topluma göre artmış oranda alkol ve madde kullanım bozuklukları görülür (6).

2.1.4. Etiyoloji

2.1.4.1. Genetik Nedenler

Bipolar bozuklukla ilgili yapılan epidemiyolojik araştırmalar aile hikayesinin hastalık gelişimindeki en önemli risk etmenlerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır (2). Yapılan ikiz çalışmalarında yaklaşık %85 kalıtımsal risk olduğu ortaya çıkmıştır (7). Bununla beraber özellikle son elli yılda yoğunlaşan genetik çalışmalar hastalığın basit genetik geçişi olmadığını bize göstermiştir. Bu konudaki olumlu sonuç gösteren çalışmaların hemen hiçbiri tekrarlanamamış ve yapılan araştırma sayısı arttıkça daha fazla gen işin içine karışmıştır (2). Son yıllarda yapılan araştırmalarda BDNF(8), PPARD(9), GRIN2B (10) , serotonin transporter (11) , COMT (12) gibi moleküllerin tekli gen mutasyonları ile bipolar bozukluk arasında ilişki araştırılmıştır, ve olumlu sonuçlar çıksa bile etiyolojik açıdan yol gösterici olmaktan uzaktır. 2014 yılında GWAS (Genome-Wide data in the Psychiatric Genomics Consortium) verileri ile yapılan bir meta analizde (13) toplam altı yolakla ilgili tekli gen mutasyonlarının önemli derecede arttığı bulunmuştur. Bu yolaklar; glutamat reseptör sinyal iletimi, PLC sinyal iletimi, CRH sinyal iletimi, endotelin-1 sinyal iletimi, kardiyak β-adrenerjik sinyal iletimi, ve kardiyak hipertrofi sinyal iletimidir. Bu yolakların tümü ikincil mesajcı sistemlerin kullanıldığı yolaklardır ve biri hariç nükleer gen regülasyonunu sağlayan moleküller söz konusudur.Bu konuda yapılacak olan ileri çalışmalar yeni tedavi olanakları için vaat ettiği umudun yanında semptomatolojiye göre hastalık sınıflandırmasını da değiştirmeye aday görünmektedir.

2.1.4.2. Monoamin Sistemleri

Monoaminlerin nörotransmisyondaki rolü 1970'lerde keşfedildiğinde adrenerjik aktivite mani ile ilişkilendirilirken bozulmuş kolinerjik dengenin depresyon etiyolojisinde rolü olduğu düşünülmüştür (14). Son elli yılda birkaç belli nörotransmittere odaklanmaktan, nöral sistemler arasındaki modülasyon ve karşılıklı etkileşimlerin açığa çıkarılmasına varan bir süreç yaşanmıştır. Günümüzde belli bazı nörotransmitterler yine belli kimi psikiyatrik hastalıklarla yakından ilişkilendirilse de doğrudan bir neden sonuç ilişkisi söz konusu değildir.

Noradrenalin; Lokus cereleus'tan fazik olarak salınır, emosyonel bellek, strese davranışsal duyarsızlaşma, amaca yönelme ve ödül arama davranışı ile ilişkilidir (2).

Serotonin; Serotonerjik (5-HT) nöronlar beyinde çoğunlukla dorsal raphe çekirdekte bulunur ve uyku, iştah, beden ısısı, metabolizma ve libidonun düzenlenmesinde etkilidir, dopamin ve noradrenalinle bağlantılı biçimde motor ve tüketimle ilgili davranışları başlatır.(2)

Dopamin; Beyinde tubero-infundibular, mezokortikal, mezolimbik ve nigrostriatal olmak üzere 4 farklı yolağı olan dopamin; motivasyonun, konsantrasyonun, amaca yönelik ve karmaşık yüksek bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde etkilidir.

Noradrenerjik aktivite ile 5-HT karşılıklı etkileşim içindedir, 5-HT'nin locus cereleus üstünde tonik inhibitör etkisi vardır. Post-mortem yapılan bir çalışmada özkıyım ile ölen BPB hastalarda kontrollere oranla hem noradrenalin hem de 5-HT düzeyleri düşük bulunmuştur.(15)

2.1.4.3. Nöral Plastisite ve Hücre içi Haberciler

Plastisite iç ve dış uyaranlardaki değişikliklere karşı sinir sistemimizin adapte olabilme kapasitesidir, kompleks davranışlar ve emosyonel homeostazisin sağlanması dahil tüm işlevler nöral devrelerdeki plastisiteye bağlıdır.(16). Son yıllarda öne çıkan bazı araştırmalar duygudurum bozukluklarında bazı beyin bölgelerindeki hem yapısal hem de fonksiyonel değişimlerin rol oynadığını, ayrıca özellikle duygudurum dengeleyiciler olmak üzere psikotrop tedavide esas hedefin yine bu bölgelerdeki nöroplastisite kontrolü üzerinde olduğuna yoğunlaşmıştır. (16). Bipolar bozukluktaki patofizyolojinin motor, vejetatif fonksiyonlar, emosyonlar ve affektin regulasyonunu

düzenleyen ilgili sinapslara yanlış bilgi iletimini sağlayan hücre içi kaskad sistem anomalileriyle ilgili olduğuna dair incelemeler yapılmaktadır. (16,17,18).

cAMP/PKA: Gs proteinleri vasıtasıyla hücre zarından mesaj taşıyan ikincil haberci sistemidir ve postmortem BPB beyin örneklerinde yapılan bir incelemede artmış Gs aktivitesi ortaya konulmuştur.(19)

PI/PKC: Fosfotididinositol düzeyleri postmortem bir çalışmada (20) azalmış olarak bulunmakla birlikte bu hücre içi mesajcı sisteminin lityum ve valproat (VPA) gibi duygudurum düzenleyicilerin kullanımıyla modüle olduğuna dair çok sayıda araştırma vardır. Dolayısıyla ilaçsız gözlenen hastalarla tedavi altındaki hastalarda farklı sonuçlar çıkmaktadır.

ERK/MAPK: Hücre yaşamı ve çoğalması için kritik öneme sahip olan bu sistemin psikiyatrik hastalıklardaki rolüyle ilgili bilgilerin çoğu yine duygudurum düzenleyicilerin etki mekanizması ile ilgili çalışmalar sırasında açığa çıkarılmıştır. Hem lityum hem de valproatın ERK/MAPK sistemini indükleyici etki gösterdiği düşünülmektedir. (21)

Wnt/Fz/Dvl/GSK-3β: Lityum, valproat ve elektrokonvulzif terapi GSK-3β'nın fosforilasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Bu inhibisyon mRNA üretimini değiştirerek sinaptik sinyal iletiminde farklılaşmaya neden olur (22,23,24).

Apoptozis: Bipolar bozuklukta apoptoz, anti-apoptoz dengesinin apoptoz lehine bozulduğuna dair, 2010 yılında post-mortem yapılan bir çalışmada bcl-2 ekspresyonunda azalma Box/Bak gen ekspresyonunda artış gözlenmiştir (25). Yine de bu alandaki literatür bilgisi henüz yeterli değildir

Kısalmış Telomerler: Hücre yaşlanmasının bir belirteci olarak görülen kısalmış telomerler bipolar bozukluk etiyolojisinde de araştırılmış ve birçok çalışmada kontrollere göre anlamlı oranda kısa bulunmuştur (26,27).

2.1.4.4. Nöroendokrin Düzenleme ve HPA Aksı

Hipotalamo-putiter sistem (HPA), strese yanıtın düzenlenmesinde kilit rol oynar, bunu hem strese duyarlı beyin bölgeleri ile ilişkisi hem de nöroendokrin sistem üzerindeki etkisi ile sağlar (28). Hem unipolar hem de bipolar duygudurum

bozukluklarında HPA aktivite artışı beklenen bir durumdur (29,30). Yapılan bir çalışmada saç kortizol düzeyleri ile BPB şiddeti arasında doğru orantı olduğu gösterilmiştir (31,32) yine HPA ve HPA ilişkili genlerdeki polimorfizm ile psikotik semptomların alakalı olabileceği düşünülmektedir (33). Bunlarla beraber sınırlı sayıdaki araştırma özellikle travma sonrası stres bozukluğu, kronik yorgunluk gibi strese bağlı komorbiteler ile birlikte HPA hipoaktivitesi de görülebildiğini ortaya koymuştur (34,35,36,37). Yaşam boyu strese daha fazla maruz kalma bipolar bozuklukta normal populasyona göre daha fazladır ve özellikle ileri yaş hastalarda buna bağlı hipokortizolizm gelişebildiği de düşünülmektedir (38).

2.1.4.5. Nöroanatomik Değişiklikler

Beyaz ve gri madde hacim değişiklikleri, anterior singulat korteks, bazal ganglialar ve limbik sistem bipolar bozukluk nöroanatomisi ile ilgili çalışmalarda öne çıkan alanlardır (39).

Her ne kadar aksi yönde kanıtlar mevcut olsa da prefrontal korteks beyaz ve gri madde hacim azalmaları ve yine bu bölge glukoz metabolizması ve kan akım hızıyla ilgili değişiklikler duygudurum epizotlarındaki emosyonel instabilite ve yürütücü işlevlerdeki bozulmaları açıklama konusunda yardımcı niteliktedir (40).

Limbik sistem değişiklikleri ile ilgili hacim artması ve azalmasını gösteren çelişkili çalışmalar vardır (41) aynı şekilde hipokampüs haciminin de hastalığın erken evrelerinde artma ilerleyen dönemlerinde azalma yönünde değişiklik gösterdiği düşünülmekle (41) birlikte kontrol gruplarına göre anlamlı fark saptanmadığına dair yayınlar da mevcuttur (42). Son yıllarda yapılan bir çalışmada lityum kullanımı ile hipokampüs hacim artışı arasında bağlantı kurulmuştur (43,44). Nöroplastisitenin yoğun olması, stresle indüklenen kortizol düzeyleri ve duygudurum dengeleyicilerin etkileri bu alandaki çelişkili sonuçların sebebi gibi görünmektedir.

Büyük ölçüde total beyin hacminin korunduğu kabul edilse de özellikle çoklu ataklar sonrasında total beyin hacminde küçülme olduğunu gösteren araştırmalar da ilgi çekicidir (41).

Tüm bunlarla birlikte bipolar bozuklukla ilgili en iyi bildiğimiz değişiklik ventrikülomegalidir ve çok sayıda çalışmada ortaya konmuştur (45,46).

2.1.4.6. Mitokondriyal Disfonksiyon

Mitokondrilerin; enerji üretimi, oksidatif-nitrozamid dengesinin sağlanması, büyüme faktörlerine kaynak sağlama gibi çoklu hücre içi görevleri vardır. Nöronal aktivitenin kontrolü, plastisite, ve morfogenezis de aynı zamanda mitokondrinin görevlerindendir, ki bu özellikleri sebebiyle bipolar bozukluk etiyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (47).

Temel görevi oksidasyon ile hücrenin ihtiyaç duyduğu enerjiyi sağlamak olan mitokondrinin disfonksiyonu ile, ataklarının karakteristik özelliği artmış veya azalmış enerji düzeyiyle alakalı olan bipolar bozukluğun yakından ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. (48,49,50). Eksitatör nörotransmitter olan glutamatın glutamine göre artmış oranlarının gösterildiği (51) ve yine beyin ve lenfosit hücrelerindeki yapısal mitokondriyal hasarın elektron mikroskopu ile incelenmesiyle ortaya çıkan kanıtlar (48) bu görüşü destekler niteliktedir. Mitokondriyal kompleks kodlayan genlerdeki hasar da önemli görünmektedir (52).

2.1.4.7. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücresel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı (ROS) ile onları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır. Oksidatif stresteki artış sonucunda oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi lipit ve protein yapıların çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırır ve bir hidrojen atomu koparark zincirleme oksidasyon reaksiyonlarını başlatırlar. Sonuçta hücre içi lipit, protein ve DNA gibi makromoleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelir (53). Normal hücre metabolizmasının sonucu olarak da ortaya çıkan serbest radikaller radyasyona maruz kalma, stres, sigara, yüksek oksijen basıncı gibi durumlarda antioksidan mekanizmaların kapasitesini aşıp hücre hasarına neden olabilirler. Kanser, diyabet, ALS, parkinson (54) epilepsi gibi birçok hastalığın etiyolojisinde rol oynayan oksidatif stresin son yıllarda yapılan birçok çalışmayla psikiyatrik hastalıklarda da oldukça önemli bir mekanizma olduğu ortaya çıkmıştır. Oksidatif stresin hem DNA hem de RNA üzerinde hasara yol açtığına dair (55), kontrollere göre azalmış glutatyon

düzeyleri ve dolayısıyla artmış oksidatif stresi gösteren (56), post-mortem yapılan beyinde dopaminden zengin alanlardaki protein oksidasyonunu gösteren (57) çalışmalar oksidasyon mekanizmalarının bipolar bozukluk etyopatogenezinde önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

2.2. BİPOLAR BOZUKLUK TEDAVİSİ

Bipolar bozukluk tedavisi atakların tedavi edilmesi, yeni atakların ortaya çıkışının engellenmesi ve ara dönemlerde hastaların işlevselliğinin yeniden düzenlenmesinden oluşur (58).

Temel olarak duygudurum düzenleyicileri ve antipsikotikler başta olmak üzere ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Bunun yanında EKT, tiroid preparatları, omega-3 yağ asitleri ve gabapentin gibi yardımcı tedavi modaliteleri de uygulanmaktadır (58).

2.2.1. Lityum

Lityum, 20. yy'ın ikinci yarısında bipolar bozukluğun akut ve sürdürüm tedavisi için kullanılabilen ilk etkili ilaç olarak ortaya çıkmıştır. Terapötik aralığının dar olması ve sık gözlenen ilaç yan etkilerine rağmen hala en sık kullanılan duygudurum düzenleyicilerden biridir. 1990'lardan itibaren lityumun nörotrofik ve nöroprotektif etkileri belgelenmeye başlamıştır (2). Aynı zamanda özkıyımı engellediği kanıtlanan tek duygudurum düzenleyicidir.

Terapötik indeksi 0,6-1,2 mEq/l şeklindedir, özellikle böbrek ve tiroid fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkileri kan düzeyi monitorizasyonu gerektirmektedir.

Klasik öforik manik belirtiler gösteren hastalar lityuma iyi yanıt verirken, karma, disforik, psikotik özelliklerin eşlik etmesi durumunda daha zayıf yanıt alınabilir.

2.2.2. Valproik Asit

1960'lı yıllarda anti-manik etkisi anti-konvülzan etkisinden önce gösterilmiş olan valproik asitin (VPA) bipolar bozuklukta kullanımı 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarla başlamıştır. Özellikle karma özellikli atağı olan ve hızlı döngülü hastalarda

valproata iyi yanıt alındığı gözlenmiştir. Aynı zamanda madde kötüye kullanımı olan ve lityuma iyi cevap vermeyen hastalarda da uygun bir tercihtir.

VPA'nın kan düzeyi 50-120 arasında tutulmaktadır, fakat son yapılan çalışmalar 80'in üzerinde güçlü ve etkili antimanik etkinlik elde edilebildiğini göstermiştir (58).

Kanda büyük oranda proteine bağlı olarak dolaşan ve karaciğerde konjugasyona uğrayan VPA'nın karaciğer toksisitesi dışında kemik iliğini baskılayıcı ve teratojenik etkileri de önemli yan etkilerindendir. Konjugasyon enzimlerini indükleyici etki gösterdiğinden diğer bir çok ilaçla da etkileşime girerek kan konsantrasyonları üzerinde etkili olur.

2.2.3. Karbamazepin

Lityuma alternatif olarak kullanılan ilk antikonvülzan ilaç karbamazepindir. Yapısı fenoziyazinler ve trisiklik antidepresanlara benzemekte fakat onlardan farklı etki mekanizmaası göstermektedir. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır ve karaciğerde konjugasyon ve hidroksilasyona uğradıktan sonra böbrek tarafından atılır.

2.2.4. Lamotrijin

Özellikle bipolar depresif atakların tedavisi ve önlenmesinde yaygın olarak kullanılan bir anti-konvulzan ilaçtır. Nadir fakat ciddi bir yan etki olan Seven-Johnson sendromu nedeniyle düşük dozda başlanıp yavaş titrasyonla etkin doz aralığına gelinmesi ve özellikle valproatla karşılıklı ilaç etkileşimleri, kullanımıyla ilgili dezavantajlı durumlardır.

2.2.5. Antipsikotik İlaçlar

Özellikle akut atak dönemlerinde, ajitasyon, uykusuzluk, çabuk öfkelenme gibi hızlı tedavi cevabı beklenen durumlarda yaygın kullanılan ilaçlardır. Aynı zamanda özellikle atipik antipsikotiklerin bir kısmı kendi başlarına duygudurum düzenleyici olarak tanımlanmaya aday gözükmektedir. Tüm bunlarla beraber şizofreni hastalarına kıyasla EPS ve tardiv diskinezi gibi yan etkilere daha yatkın olan duygudurum bozukluğu hastaları için gereksiz kullanımdan kaçınılması önerilmektedir (2)

2.2.6. Elektrokonvulzif Terapi

EKT akut manide etkinliği kanıtlanmış bir tedavidir. Özellikle medikal tedaviye dirençli, malign hipertermi gibi yan etkilerin gözlendiği, katatonide olan, özkıyım riskinin yüksek olduğu hastalarda ve gebelerde kullanımı daha yaygındır (2).

2.3. İNFLAMASYON

İnflamasyon,organizmanın dışardan gelen mikroorganizmalara karşı savaşmasını sağlayan savunma sistemidir.

İnflamasyonun beş temel belirtisi kızarıklık, ateş, ısı artışı , ağrı ve şişliktir. Organizma dışı patojenler (virus, bakteri gibi) , hipersensitivite (vücudun kendi dokularına karşı savaşması), fiziksel veya kimyasal ajanlar (travma, yanık) ve nekroz (anoksi) , inflamasyonu başlatan dört temel süreçtir.

Hasarlı dokunun onarımında inflamasyonu rejenerasyon ya da yeniden organizasyon (fibrozis, skar), veya bu iki olayın kombinasyonu takip eder. Akut ve kronik inflamasyon olmak üzere iki çeşiti vardır.

2.3.1. Akut İnflamasyon

Konağın ani yanıtı ile ortaya çıkar. Enfeksiyon veya zedelenme bölgesine lökosit veya plazma proteinlerinin hızlı ulaşması ile karakterizedir. Akut inflamasyonun üç temel mekanizması vasküler çap artışı, damar permeabilitesinin artışı ve lökositlerin dolaşımı terk edip zedelenme bölgesinde toplanmasıdır (59).

İnflamatuvar Yanıtın İlk Aşaması

Doku herhangi bir patojenle karşılaştığında sitoplazmik yerleşimli reseptörler aracılığıyla dakikalar veya saatler içinde doğal immünite devreye girer ve dendritik hücreler gibi mekanizmaları kullanarak antijeni lenfositlere tanıtır. Tall-like reseptör protein ailesi (TLR's) doğal immünitenin kritik elemanlarıdır, bazıları hücre yüzeyinde bazıları da sitoplazmaya gömülü haldeyken prezente olur ve hem bakteriyal ve viral ürünler gibi eksojen moleküllerle hem de ısı-şok proteinleri ve okside LDL gibi endojen moleküllerle aktive olur. TLR'lerin aktivasyonu ile birbirinden farklı çok sayıda kaspaz sistemi devreye girer ve organizmaya savunma sağlar. Bu kaspaz sistemlerinin sonucu

olarak ortaya çıkan oksijen radikalleri, nitrik oksit gibi moleküller konağın kendisi için de toksik etki gösterir, DNA hasarına yol açabilir hatta neoplazi oluşumuna bile sebep olabilir (59).

İnflamatuvar Yanıtın İkinci Aşaması

Doğal immünitenin uyarısı ile hasarlı bölgeye dolaşımdan inflamasyon hücreleri hızlıca ulaşır. Bu duruma endotelial hücreler, mast hücreleri, dendritik hücreler gibi yerleşik hücrelerin cevabı proinflamatuvar sitokinler ve eikazanoidler gibi mediatörlerin salınımı şeklinde olur. Bu mediatörler sayesinde inflamatuvar yanıt büyür ve dolaşımdan daha çok hücre savaşmak için bölgeye gelir. Bu aşamada hem reaktif oksijen ürünleri hem de serin ve sistein proteazlar gibi maddeler salınır ve patojeni yok etmek, ardından hasarlı dokuyu temizlemek için görev yaparlar. İnflamatuvar sürecin uzun sürmesi doku hasarına yol açar fakat çoğunlukla iyi programlanmış bir süreçtir ve yara iyileşmesi için uygun çevreyi sağlamak üzere ekstraselüler matriksin (ECM) yeniden şekillendirilmesi ile son bulur (59).

İnflamatuvar Mediyatörler

Proinflamtuvar Sitokinler: Proinflamtuvar sitokinler çoğunlukla fibroblast veya makrofajlardan üretilen immün düzenleyici maddelerdir. Adezyon moleküllerini artırma, antijen prezentasyonunu artırma, matriks proteolitik enzimleri regüle etme gibi çok sayıda görevi olan sitokinlerin en bilinen üyeleri TNF-a ve IL-1 aileleridir ve romatoid artrit, sinovyit gibi çok sayıda romatolojik hastalıkta kilit rol oynadıkları düşünülmektedir.

Eikazonidler: Lokal inflamatuvar yanıtta sitokinlerin yanı sıra hücre membranı kaynaklı eikazonoidler de salınır. Aktiviteleri saniyeler veya dakikalar içinde son bulan eikazonoidler depolanmazlar, hücre membranına mekanik bir travma veya sitokin ya da büyüme faktörü uyarısı olduğunda sentez edilen lipit kökenli moleküllerdir. Sitozolik fosfolipaz A2 eikazonoid sentezi için kilit enzimdir, uyarı geldiğinde nükleer membrana, golgi cisimciğine veya endopilazmik retikuluma geçer ve siklooksijenaz (COX) veya 5-lipooksijenaz ile etkileşime girer.

Prostoglandinler: Prostoglandinler akut inflamasyonda araşidonik asitten (AA) sikolooksijenaz (COX) enzimi ile üretilen ağrı ve ateş oluşumuna katkıda bulunan

moleküllerdir. Normalde seviyeleri çok düşüktür, akut inflamasyonda veya kronik otoimmün hastalıların oluştuğu durumlarda miktarları artış gösterir.

Lökotrienler: Lökotrienler nötrofil, makrofaj, mast hücresi gibi birincil inflamatuvar hücrelerde araşidonik asitten üretilen moleküllerdir. Lökotrien ürünleri bronkokonstrüksiyon, yüzey adezyon moleküllerinin artışı, kapiller geçirgenlik artışı gibi olaylarda rol alırlar.

Histamin: Histamin bazofil ve mast hücrelerinden salgılanan kapiller geçirgenliği artıran bir vazoaktif amindir ve bakteriyal ürünler veya kan komplemanlarıyla üretimi uyarılır

Rezolusyon ve Doku Onarımı

İnflamasyon fizyolojik bir süreçtir, ancak uzun sürmesi konağa ciddi anlamda zarar verebilir, burada antioksidan ve anti inflamatuvar sitokinler, apoptoz veya nekroz, veya proteaz inhibitörleri gibi sistemler devreye girer. İnflamatuvar hücre ve hücre artıklarının ortamdan uzaklaştırılmasının ardından doku onarımı için çoğunlukla apapitozis devreye girer. İyileşme sürecinde bazı hücreler yok edilirken, bazıları da artış gösterebilir. Mezenkimal hücreler, özellikle fibroblastlar, çoğalarak fibrotik skar oluşturabilirler. Örneğin PDGF ve TGF-β gibi lokal olarak üretilen büyüme faktörleri stromal hücrelerde DNA sentezini indükler. Ayrıca, dokuda var olan ya da periferik kandan dokuya gelen pluripotent mezenkimal kök hücreler, adiposit, kondrosit, kemik hücreleri ya da diğer farklılaşmış stromal hücreler gibi organ-spesifik hücrelere dönüşebilirler (60).

2.3.2. Kronik İnflamasyon

Akut inflamasyonu takip edebilir veya sinsice başlayabilir, doku hasarı ve onarım sürecinin iç içe olduğu bir süreçtir. Persistan enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, potansiyel toksik ajanlara kronik maruziyet gibi durumlar kronik inflamasyona sebep olabilir. Kronik inflamasyonda makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer hücre infiltrasyonu izlenir. Bunun yanı sıra doku yıkımı ve bağ dokusu rejenerasyonu ile onarımı belirgindir (60).

2.3.3. Merkezi Sinir Sistemi ve İnflamasyon

Merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamasyonu, hasara sebep olan etkenin ortadan kaldırılmasını amaçlayan bir koruma sistemidir. 1920'lerde santral sinir sistemi tümörleri sebebiyle yapılan nakillerde immün cevap oluşmaması, merkezi sinir sisteminin immün sistemin dışında olduğunu düşündürmüş ve uzun yıllar bu şekilde kabul edilmiştir. Fakat son yıllarda yapılan araştırmalar merkezi sinir sisteminin bir çok elemanı ile inflamatuvar süreçlerin parçası olduğunu kanıtlar niteliktedir. (61) Özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların etiyolojisi ile ilgili yapılan birçok araştırmada bunu destekler şekilde sonuçlar çıkmıştır.

Subaraknoid alan, beyin omurilik sıvısı ve vasküler alan, makrofajlar ve T hücreleri gibi dolaşan lökositleri içerirler fakat bu hücrelerin beyin parankimine girişleri kan beyin bariyeri (KBB) tarafından oldukça sınırlandırılmıştır.Bunun yerine beyin parankiminin sürekli yerleşim halinde olan hücreleri bulunur ve bunlar immün mediatör olarak da işlev görürler.(61) Merkezi sinir sisteminde doğal immünitenin temel elemanı olarak mikroglia hücreleri ve astrositler yer alır.

Mikroglialar; hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde rol alırlar. Primitif yolk sac myeloid prekürsörlerden köken alıp beyin dokusu içine yerleşmiş olan hücrelerdir (62,63) ve toplam beyin dokusunun yaklaşık %15 kadarını oluştururlar. Nöral çevrenin düzenlenmesi, doku gelişimi, sinaptik plastisitenin sağlaması gibi çok sayıda görevinin yanı sıra, immün homeostazis açısından merkezi önemi olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Aynı periferik sistemdeki makrofajlar gibi mikroglialar da hücre yüzeyinde veya sinaptik aralıkta meydana gelebilecek herhangi bir morfolojik değişim ya da nöroendokrin sinyal ile aktive olabilirler. (61,64). Aktivasyonları ile proinflamatuvar sitokinler, nörotoksik proteinler, kemokinler, antiinflamatuvar sitokinler ve nörotrofik faktörler salgılarlar. (65-68)

İstirahat durumundaki halinden M1 ve M2 olmak üzere iki forma dönüşebilirler. M1 ilk sıra cevabı oluşturmak üzere mikrogliaların özelleştiği formdur ve proinflamatuvar sitokinlerin, tümör nekroz faktör ve nitrik oksit gibi ürünlerin üretildiği şekildir. M2 formu ise daha çok antiinflamatuvar ürünlerin üretildiği doku onarımı ile ilgili halidir.(64)

Astrositler; beyin parankimi için temel yapıda diğer bir hücre grubudur. Destek görevi yapmanın yanı sıra serebral kan akımını ayarlamak ve kan beyin bariyerinin geçirgenliğini düzenlemek gibi görevleri vardır. Nöron zedelenmesinden sonra reaktif astrogliozisi başlatırlar, hem hasarlı dokunun sınırlandırılmasında hem de periferik inflamatuvar hücrelerin içeri alınmasında görev yaparlar (69).

Kan Beyin Bariyeri; Kan beyin bariyeri beyni dolaşımdaki zararlı madde ve toksinlerden korurken serebral hücre fonksiyonları için gerekli madde geçişine izin veren fiziksel ve enzimatik bir bariyerdir. KBB, sıkı bağlantılarla bağlı olan nörovasküler endotelyal hücreler, perisitler ve perivasküler astrositlerden oluşur. KBB bütünlüğü beyin homeostazisinin korunması için kritik önemdedir (70).

2.4. BİPOLAR BOZUKLUK VE İNFLAMASYON

Son yıllarda immün sistem ile BPB ilişkisini açıklamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır, bu araştırmaların çoğu periferik sistem ve beyin omirilik sıvısında inflamatuvar sitokinler ve diğer ölçülebilen immün mediyatörler üzerine yoğunlaşmıştır.

Yapılmış olan iki meta-analizde periferik kan tümör nekroz faktör-α (TNF- α) ve IL-4 düzeylerinin bipolar hastalarda sağlıklı kontrollere göre yükselmiş olduğu saptanmıştır. (71,72). Yine yapılmış olan birçok çalışmada bipolar manik ve depresif epizotlarda IL-6 (73) ve CRP ile diğer kemokinlerin (74,75) düzeylerinin yüksekliği de kanıtlanmıştır. Bipolar depresyon ile mani epizotları kıyaslandığında depresif epizotta antiinflamatuvar IL-10 ile proinflamatuvar IL-6 ölçümleri arasında daha belirgin bir denge göze çarpmaktadır. Yayınlanan bir çalışma, IL-6/IL-10 oranını manide 1/18, bipolar depresyonda ise 2/44 olarak göstermektedir. (73).

Bunlarla beraber başarılı bir tedavi ile epizot durumundan ötimik duruma geçişin, periferik inflamatuvar belirteçlerin düzeylerini düşürdüğü araştırmalar mevcuttur (72,76).

Periferik inflamatuvar hücrelerin merkezi sinir sistemine ulaşabilmesi birçok farklı yolla olur;

A) KBB ile kaplı olmayan bölgeler

B) KBB hücrelerinin sitokinleri aktif transport ile beyin parankimine geçirmesi

2) Makrofaj, T-lenfosit ve monositler gibi kimi periferik immün sistem hücrelerinin MSS'ye giriş izni alması ve inflamatuvar sitokinleri salgılaması ile

3) Endotelyal hücreler ve perisitler gibi KBB'nin elemanlarının inflamatuvar sitokinleri salgılamak üzere uyarılması ile

Yapılan çok sayıda görüntüleme çalışması periferal inflamasyondaki değişikliklerin, özellikle subgenual anterior singulat korteks, amigdala, medial prefrontal korteks gibi beynin limbik ve paralimbik alanlarında aktivite farklılıklarına sebep olduğunu göstermiştir (77,78). Bu limbik ve paralimbik alanların hepsi duygudurum ve strese yanıtın düzenlenmesinde etkin olan bölgelerdir (79).

İnflamatuvar sitokinler, beyinde mikroglial hücrelerin M1 ve M2 şekillerine transformasyonunu aktive eder, aktive mikroglial hücreler de reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri, sitokin ve kemokin üretimine neden olarak oluşmuş inflamasyonun etkisini büyütürler. Bu değişiklikler astrogliozisi tetikler ve glial indolamin 2,3 dioksijenaz enzimi sayesinde nörotoksik kynurenine metabolitleri ve quinolinic asit artışı ile sonuçlanır. (77,80,81,82) Astrosit fonksiyonlarındaki bu değişim ile nöroproteksiyon azalır ve inflamatuvar sitokinler ile glutamatın düzeyinin artışıyla sonuçlanır. Artmış olan glutamat N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri sayesinde beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF) sentezini baskılar ve proapoptotik kaskadın aktivasyonuna neden olur (79).

Proinflamatuvar sitokinlerdeki yükseliş serotonin ve dopamin transporter proteinlerinin ekspresyonunda yükselmeye ve bozulmuş monoamin sinyal iletimine neden olur. (77,83). Özkıyım girişimi olan bir grup bipolar hastada yapılan bir çalışmada, artmış IL-6 seviyeleri ile beraber azalmış monoamin aktivitesi gösterilmiştir. Bu durumun aynı zamanda depresif semptom şiddeti ile ilgili de yordayıcı olduğu düşünülmektedir (84).

Yakın zamanlı bir nörogörüntüleme araştırmasında, duygudurum bozukluğu hastalarında artmış inflamatuvar gen ekspresyonu ile ventromedial prefrontal korteks (vmPFC), amigdala ve hipokampüsün emosyonel uyarımı arasında bağlantı tespit edilmiştir (82).

Birçok hastalıkta olduğu gibi bipolar bozukluk da kognitif yıkımın ve yürütücü işlevlerdeki bozulmanın belirgin olduğu durumlardan biridir ve son yıllardaki araştırmalar bu konu üzerine daha çok yoğunlaşmaktadır. Kognitif bozulma atak dönemleriyle ilişkili geri dönüşümlü olabileceği gibi, kronik bir hal de alabilir. İnflamatuvar süreçlerle ilişkisini ortaya koymaya yönelik yapılan bir çalışma hasta grupta kontrollere göre artmış CRP seviyesinin, global kognitif performansta anlamlı düşüşle alakalı olabileceğini göstermiştir (85).

Ek olarak inflamatuvar sitokinler insülin ve glukokortikoidlere azalmış yanıtla ilgilidir (86), bu da bipolar bozuklukla metabolik hastalıkların birlikteliğini açıklamaya yardım eden durumlardan biridir. Ayrıca artmış inflamasyon yorgunluk, halsizlik, mutsuzluk, dikkat dağınıklığı, anksiyete, irritabilite, umutsuzluk, sosyal izolasyon, vücut ağrıları, uyku ve iştah değişiklikleri gibi duygudurum bozukluklarına ait belirtileri ortaya çıkarabiliyor, veya artırıyor olabilir (87).

2.5. YKL-40 VE İNFLAMASYON

YKL-40, diğer bilinen adıyla, chitinase-3-like protein 1, ilk kez 1989 yılında kemik proteinleriyle ilgili yapılan bir çalışmada tanımlanmış, 40 kDA ağırlığında bir glikoproteindir. İsmi molekül ağırlığından ve N terminali son üç aminoasiti olan tirozin, lizin ve lösinden gelmektedir (88). 1993 yılında tüm aminoasit dizilimi ortaya çıkarılmış (89), 1997 yılında ise insan genomundaki organizasyonu belirlenmiştir (90) . YKL-40 Kitinaz Benzer Protein ailesine ait fakat kitinaz aktivitesi olmayan bir glikoproteindir (91). Proteinin, chitinase-3-like protein 1, HC gp39, chondrex, brp-39 gibi birçok farklı ismi bulunmaktadır ve bu çalışmada YKL-40 kullanılmıştır.

YKL-40, insan endoderm, ektoderm ve mezoderminden gelişen çok sayıda farklı hücre grubunda eksprese edilen bir proteindir. Makrofajlar, nötrofiller, fibroblastlar, kondrositler, damar düz kas hücreleri, sinovyal hücreler, solunum sistemi epitelyal hücreleri gibi çok çeşitli hücre tiplerinde üretilmekte olan ykl-40’ ın 2003 yılında yapılmış bir çalışmaya göre şizofreni hastası olanların hipokampüs hücrelerinde olmayanlara göre daha yüksek oranda bulunduğu da tespit edilmiştir. (92)

Hücre yüzey reseptörleri ve biyolojik fonksiyonu tamamen aydınlatılamamış olsa da YKL-40'ın inflamasyonda ve ekstraselüler matriksin yeniden şekillendirilmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Yapılan in vitro çalışmalar YKL-40'ın fibroblast, kondrosit gibi hücrelerden büyüme faktörü salınımını stimüle ettiği ve hücreleri apoptozisten koruduğu yönünde bilgiler ortaya çıkarmıştır.

Bedensel Hastalıklarda YKL-40

Romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA) ve ankilozan spondilit (AS) gibi otoimmün eklem hastalıklarında yapılmış araştırmalarda özellikle romatoid artrit ile YKL-40 arasında yakın ilişki bulunmuştur. Klinik olarak aktif dönemdeki RA hastalarının yaklaşık %40'ında serum YKL-40 düzeyleri yüksek çıkmıştır, bu oran kliniği hafif şiddette veya sessiz olanlarda %13 civarıdır. Aynı zamanda RA hastalarının sinovyal membranında YKL-40 pozitif makrofaj sayısı ile sinovyal inflamasyon ve eklem erozyonu arasında da pozitif ilişki vardır (93).

Alkolik karaciğer hastalığı ve HCV infeksiyonu gibi fibrotik karaciğer hastalıklarında yüksek bulunmuş olan YKL-40, aynı zamanda alkolik karaciğer hastaları için serumunda normal düzeyde YKL-40 bulunanlara kıyasla kötü prognozun da göstergesi olarak değerlendirilmektedir (93).

Kanser hastalarında tümör belirteci olarak araştırılan YKL-40'ın yapılan retrospektif çalışmalarda birçok solid kanser türünde yüksek olmasına rağmen tümör belirteci olarak kullanılmasına yetecek delil elde edilememiş, prognoz belirleyicisi olabileceği düşünülmüştür (93).

Streptokok pnömoni, e. coli enfeksiyonları gibi bakteriyemilerde çalışılmış olan YKL-40, infeksiyon sonrası %25 ve daha fazla oranda bir artış gösterdiğinden akut faz reaktanı olarak kabul edilmektedir. Dolaşımdaki aktive makrofaj ve nötrofillerin YKL-40 üretimindeki ana kaynak olduğu düşünülmektedir (93).

Nörolojik ve Psikiyatrik Hastalıklarda YKL-40

Glial hiperaktivite için bir biyolojik belirteç olarak düşünülen YKL-40, inflamatuvar süreçlerde aktive olan asrosit hücreleri tarafından üretilmektedir (4,5).

Canto ve arkadaşlarının Şubat 2015'te yayınladıkları bir çalışmada, klinik izole sendromlu 813 olgunun beyin omurilik sıvı YKL-40 düzeyleri incelenmiş ve yapılan takiplerde, YKL-40 düzeyi yüksek olan hastalarda multiple skleroza (MS) dönüşüm oranının daha fazla olduğu görülmüştür (4).

Benzer şekilde 2014 yılında MS hastaları ile yapılan başka bir çalışmada MS'in bütün safhalarında BOS YKL-40 düzeyleri yüksek tespit edilmiş ve immünsupresif tedavi ile düzeyinin düştüğü görülmüştür (94). Aynı zamanda akut iskemik inme ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da düzeyinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (95,96).

Nöroinflamasyon ile, bipolar bozukluk ötimik dönem persistan kognitif bozulma arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak üzere yapılan ve Rolstad ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada BOS'ta farklı inflamasyon belirteçleri incelenmiş ve YKL-40'ın tek başına bipolar bozukluk ötimik dönemdeki yürütücü işlevlerde bozulma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5).

İsveçte ileri yaş kadınlarda toplum temelli yapılan bir çalışmada CSF YKL-40 düzeyleri ile intihar fikirleri arasında bağlantı olup olmadığı araştırılmış, çalışmadan önceki bir ay boyunca intihar fikirleri olan katılımcılarda YKL-40 düzeyleri anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ki, bu da intihar düşünceleri ile sinaptik glial fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon arasında ilişki olduğunu düşündürmüştür (97).

Yine İsveç'te yapılan başka bir araştırmada bipolar ötimik dönemdeki hastalarda serumda ve BOS'ta inflamasyon belirteçlerine bakılmış ve hem periferde hem de merkezi sinir sisteminde yüksek YKL-40 değerlerine ulaşılmıştır (98).

Çok sayıda hastalık grubuyla çalışılmış olan ve bir kısmında etiyolojiyi aydınlatmada önemli katkısı bulunan YKL-40 ı, bipolar bozukluk tüm epizotları ile sağlıklı kontrollerde kıyaslayıp, şimdiye kadar yapılmış literatüre katkıda bulunmaya çalıştık.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. ÖRNEKLEM

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Psikiyatri servislerinde yatırılarak ve ayaktan tedavi gören, DSM-5 tanı ölçütlerine göre Bipolar Bozukluk 1 manik-depresif-ötimik tanısı alan, çalışmaya alınma ve dışlama kriterlerini karşılayan, erkek hastaların rastgele seçim yöntemiyle çalışmaya alınması planlanmıştır. Hastane personelinden cinsiyet, yaş ve sigara içme durumu eşleştirilmiş, birinci derece akrabalarında psikiyatrik hastalık olmayan sağlıklı kişilerin çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edilmesi planlanmıştır. Hormonal değişimlerin semptomatoloji ve laboratuvar değerleri üzerinde karıştırıcı etki yapmasını önlemek üzere sadece erkek hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan 15.06.2016 tarih ve 2016/07/07 protokol ile onay alındı.

3.2. YÖNTEM

Haziran 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında ayaktan veya yatarak başvuran hastalar içinden 44 mani, 35 depresyon ve 42 ötimik dönem tanılı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş, cinsiyet ve sigara içme durumuna göre eşleştirilmiş 41 sağlıklı kontrol alınmıştır.

Bütün katılımcılara tanıya yönelik olarak deneyimli bir klinisyen tarafından sosyodemografik veri formu doldurulmuştur. Manik ve depresif epizotlar için şiddet belirleme amacıyla sırasıyla Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ve Hamilton Depresyon Ölçeği (HMDÖ) uygulanmıştır. Ötimik dönem için en az 8 hafta boyunca YMDÖ≤8, HMDÖ<7 olacak şekilde hasta katılımı belirlendi. Çalışmanın tüm katılımcılarına bilgilendirilmiş onam formu okunup doldurmaları istendi.

Tüm hasta ve kontrol gruplarından 10 cc biyokimya tüpüne en az sekiz saatlik açlık sonrası serum örneği alındı ve Bilim Laboratuvarı'na gönderilerek santrifüj edilmiş haliyle -80 derecede saklandı. Sonrasında bu kanlarda YKL-40 düzeylerinin ölçümü yapıldı. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler yapıldı.

Çalışmaya Alınma Ölçütleri

1.18-65 yaş aralığında DSM-5 tanı kriterlerine göre bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik epizot tanısı konmuş olması.

2.Çalışma için bilgilendirilmiş onam formuna onay veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri

1. Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı.

2. Alkol-madde kullanım bozukluğu olması.

3. Sağlıklı kontrol grubunda birinci derece yakınlarında psikiyatrik bir bozukluk olması.

4. Nörolojik veya santral sinir sistemini etkileyen tıbbi durumlar; atipik baş ağrısı, bilinç kaybının eşlik ettiği kafa travması, kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, aktif kanser varlığı, serebrovasküler hastalık, epilepsi, nöbetler.

5. Devam eden enfeksiyon ve allerjinin varlığı

6. Sağlıklı kontrol grubunda birinci derece akrabalarda psikiyatrik hastalık olması

3.3. ÇALIŞMADA KULLANILAN GEREÇLER

3.3.1. Sosyodemografik Veri Formu:

Çalışmamızda katılımcıların sosyodemografik verilerini ve klinik özelliklerini tespit edebilmek amacıyla sosyodemografik veri formu oluşturuldu. Bu formda yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, çalışma durumu, sigara kullanımı, ek tıbbi hastalık ve ilaç öyküsü, hastalık başlangıç yaşı ve ilaç kullanım düzeni, atak ve hastane yatış sayıları, mevsimsellik, psikotik hastalık öyküsü, özkıyım ve adli öykü, soygeçmişe dair özellikler sorgulandı. Form klinisyen tarafından doldurulmuştur.

3.3.2. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ)

Young ve arkadaşları tarafından 1978'de manik durumun şiddetini ve değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir (99). Ölçek toplam 11 maddeden oluşmaktadır. Yükselmiş duygudurum, hareket ve enerji artışı, cinsel ilgi, uyku, irritabilite, konuşma hızı ve miktarı, düşünce yapı bozukluğu, düşünce içeriği, yıkıcı ve saldırgan davranış, dış görünüm, içgörü gibi alt grupları bulunmaktadır. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Karadağ ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (100).

3.3.3. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAMD):

Hastada depresyon düzeyini ve şiddet değişimini ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. M. Hamilton ve onun gözetiminde yapılandırılmış hale dönüştüren B. W. Williams tarafından geliştirilmiş ve Akdemir A ve arkadaşları tarafından 1996 yılında Türkçe geçerliliği ve güvenirliliği yapılmıştır (101). Depresif duygudurum, işlevsellik, cinsel ilgi, somatik belirtiler, uyku düzeni, suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, ruhsal ve bedensel anksiyete, hipokondriyazis, içgörü kaybı, retardasyon, ajitasyon ve kilo kaybını sorgulayan 17 sorudan oluşmaktadır.

3.3.4. YKL-40'ın Ölçümü ve Hesaplanması

Katılımcıların venöz kanı bu amaçla kullanılan tüplere (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson) alınarak +4°C

koşullarında laboratuara transportu sağlanmış; 4000 g'de 5 dk. çevrilmis; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

Kullanılan Malzemeler:

- Human Chitinase-3-like Portein 1 (YKL-40/CHI3L1) ELISA Kiti, CUSABİO, CSB-E13608h)
- Kurutma kağıdı
- Parafilm
- Pipet ucu (100, 200, 1000 µl. Fıratmed)
- Cam test (deney) tüpleri
- Yapıştırıcı film
- Steril ependorf tüpler (1.5 ml,)

Kullanılan Cihazlar:

- Çoklu pipet (100,200.1000 µl, Socorex)
- ELISA Pleyt Okuyucusu (Epoch Mikroplaka Spektrometresi SN:242136, Biotek Winooski, VT, USA)
- Shaker (Karıştırıcı, Nüve)
- Etüv (37° C İnkübatör Heraeus)
- Otomatik pipet (Socorex)
- Santrifüj (Nüve, NF 800)
- Vorteks (Nüve, NM 110)
- Derin Dondurucu (ULTF80 (-40/-85ºC),DAI 200)

Bu tez çalışması kapsamında hastalardan alınan serum örneklerinden; YKL-40 ölçümleri gerçekleştirildi. Her bir test parametresi kolorimetrik ölçüm prensibi ve üretici firmanın önerisi doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

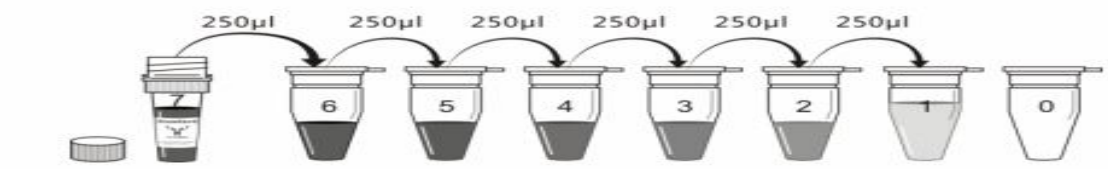
Yöntem özetle in vitro deney ortamında insan serum örneklerinde kantitatif olarak YKL-40 düzeyinin spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

Bu amaçla çalışmada 160 serum örneği çalışılmıştır.

Deneyin Yapılışı:

Ön Hazırlık

- Öncelikle serum örnekleri oda ısısına getirilerek, vortekslendi ve Sample Diluent ile 1:40 oranında dilüe edildi.
- Yıkama solüsyonu 1/25 oranında distile su ile sulandırıldı.
- Biotin Antibody 1/100 oranında Biotin Antibody Dilüenti ile dilüe edildi.
- HRP Avidin 1/100 oranında HRP Avidin Dilüenti ile dilüe edildi.
- Standart santrifüjlenerek, 1.0 ml Sample Dilüent ile sulandırılarak stok solüsyon hazırlandı.
- Boş epondorf tüplerine 250 µl Sample Diluent koyularak (S0-S6) aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde seri standartlar hazırlandı.



Tube	S7	S6	S5	S4	S3	S2	S1	S0
pg/ml	3000	1500	750	375	187.5	93.75	46.875	0

Deney

- Öncelikle her hastanın serum örneğinin ve Standartların çalışılmasını sağlayacak şekilde çalışma taslağı oluşturulmuştur.
- Standart kuyucuklarına çalışma taslağı uyarınca 100 µl hazırlanan seri dilüsyonlardan ve örnek kuyucuklarına 100 µl serum örnekleri eklenmiştir.
- Kuyucukların üzeri yapıştırıcı film ile kaplanarak 2 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda yıkama işlemi yapılmadan, üzerlerine 100 µl hazırlanan Biotinli Antibody eklenerek, 1 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 200 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile 3 kez yıkanmıştır.
- Tüm kuyucuklara 100 µl HRP Avidin eklenerek 1 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 200 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile 5 kez yıkanmıştır.
- Sonraki aşamada enzim işaretli antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu kromojenik reaksiyonu ölçmek için, her bir kuyucuğa 90 µl TMB Substrat eklenmiştir.
- Plaklar 15-30 dakika 37°C'de karanlıkta inkübe edilmiştir.
- İnkübasyon sonrası ELISA reaksiyonu, her bir kuyucuğa 50'er µl Stop Solüsyonu eklenip durdurulmuştur.
- Reaksiyon sonrası oluşan kolorometrik renk değişikliği (absorbans değeri), üretici firmanın önerileri doğrultusunda 450 nm'lik filtereler kullanılarak spektrofotometre (ELISA okuyucusu) ile ölçülmüştür.

Sonuçların Analizi

- Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin YKL-40 düzeylerinin belirlenmesi için standartların OD'si (optik dansite) ile standart bir grafik elde edilmiştir.
- Test edilen örnekler elde edilen standart eğri ve üretici firmanın önerdiği formül doğrultusunda hesaplanmıştır.
- Test edilen insan serum örneklerinin YKL-40 sonuçları pg/ml cinsinden hesaplanmıştır.
- Üretici firmanın önerdiği şekilde saptama aralığı 43.875 pg/ml- 3000 pg/ml olarak belirtilmiştir.

3.4. İSTATİSTİKSEL İNCELEMELER

İstatistiksel analiz, IBM Windows için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22. sürümü kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için frekans, yüzdelik, sürekli değişkenler ise ortalama ± standart sapma, ortanca (%25-%75'e karşılık gelen değerler) olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılan sürekli değişkenlere ait karşılaştırmalar tek yönlü varyans analizi (Oneway ANOVA) ile yapıldı. Ardından istatistiksel anlamlı fark bulunan değişkenler için farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını saptamak için ikili grup karşılaştırmaları Tukey'in post-hoc testi ile yapıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenlere ait gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ardından istatistiksel anlamlı fark bulunan değişkenler için farkın hangi grup veya gruplardan kaynaklandığını saptamak amacıyla ikili grup karşılaştırmaları Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney-U testi ile yapıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman'ın bağıntı analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. SOSYODEMOGRAFIK VERILER

Çalışmaya 44 manik epizot, 35 depresif epizot, 42 ötimik hasta ve 41 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun tamamı erkeklerden oluşmaktadır, kontrol grubu yaş ve sigara içimi açısından eşleştirilmiştir. Hasta grubunun yaş ortancası ile %25-75'lik değerleri şu şekildedir; manik epizot için 38 (27,5-48,3) yıl , depresif epizot için 40 (34-50) yıl ve ötimik grup için 39 (31,8-48) yıl . Kontrol grubunun yaş ortancası 36 (30,5-47) yıl şeklindedir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,515).

Çalışmaya katılan hastalardan manik grupta sigara içme oranı %70,5 (n=31), depresif grupta %68,6 (n=24) , ötimik grupta %50 (n=21) ve kontrol grubunda %63,4 (n=26) olarak saptanmıştır. Sigara kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. (p=0,23)

Evli olma durumu oranları manik depresif ve ötimik gruplarda sırasıyla %36,4 (n=16), %57,1 (n=20) ve %50 (n=21) olarak saptanmıştır.

Manik dönem hastaların birinci derece yakınlarına bakıldığında % 37,2'sinde bipolar bozukluk, %11,6'sında unipolar depresyon, %9,3'ünde şizofreni, % 7'sinde alkol veya psikoaktif madde (PAM) kullanımı tespit edilmiştir. Bu oranlar depresif epizot hastaları için sırasıyla %25,7, %2,9, %8,6 ve % 8,6 şeklindedir. Ötimik dönemdeki hastalar için soygeçmişinde bipolar bozukluk sıklığı %19, depresyon %7,1, şizofreni % 4,8 olarak bulunmuştur, alkol veya PAM kullanımı tespit edilmemiştir.

Hastaların sosyodemografik verileri tablolar halinde aşağıdaki şekildedir.

Tablo 1: Manik epizot hastaların sosyodemografik verileri

		sayı (n=44)	%
Medeni durum	Evli	16	36,4
	Bekar	25	56,8
	Boşanmış-dul	3	6,8
Yaşadığı yer	Köy	1	2,3
	İlçe	2	4,5
	Şehir merkezi	41	93,2
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	1	2,3
	İlkokul	19	43,2
	Ortaokul	9	20,5
	Lise	8	18,2
	Üniversite	7	15,9
Çalışabilirlik	Çalışıyor-öğrenci	18	40,9
	İşsiz	8	18,2
	Emekli	5	11,4
	Çalışamıyor	13	29,5
Akrabada hastalık durumu	Bipolar bozukluk	16	37,2
	Unipolar depresyon	5	11,6
	Şizofreni	4	9,3
	Alkol-PAM kullanımı	3	7
	Yok	16	34,9

Tablo 2: Depresif epizot hastaların sosyodemografik verileri

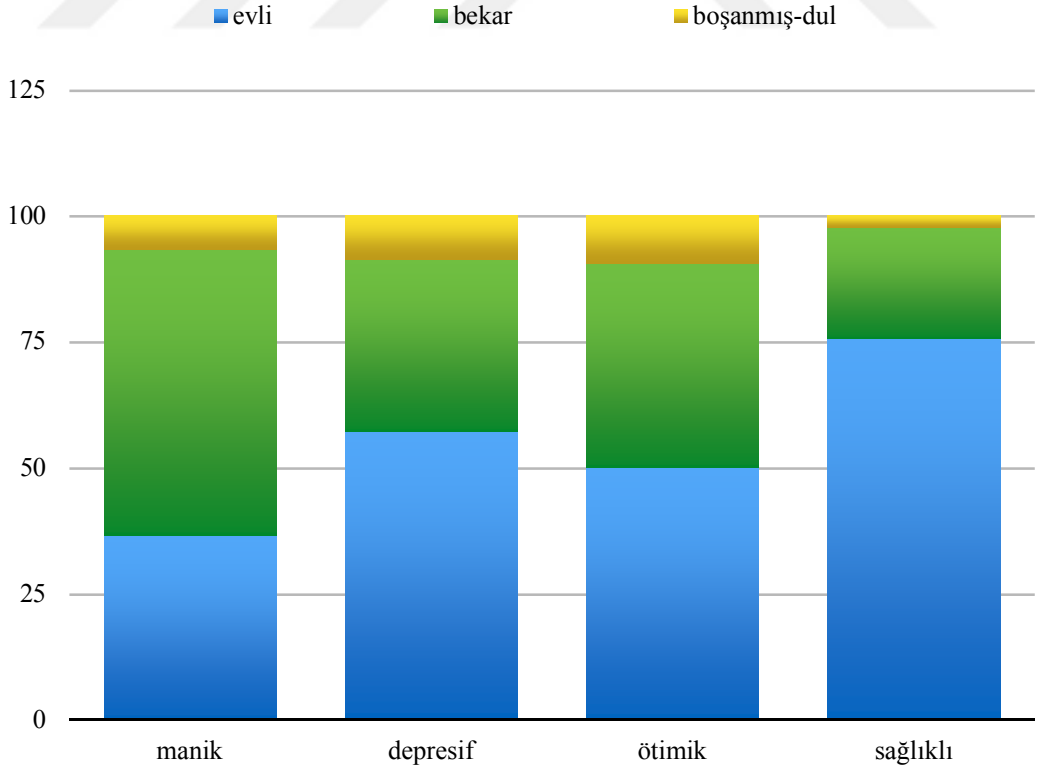
		sayı (n=35)	%
Medeni durum	Evli	20	57,1
	Bekar	12	34,3
	Boşanmış-dul	3	8,6
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	34	97,1
	İlçe	1	2,9
	Köy	0	0
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	1	2,9
	İlkokul	19	54,3
	Ortaokul	3	8,6
	Lise	5	14,3
	Üniversite	7	20
Çalışabilirlik	Çalışıyor-öğrenci	12	34,3
	İşsiz	4	11,4
	Emekli	8	22,9
	Çalışamıyor	11	31,4
Akrabada hastalık durumu	Bipolar bozukluk	9	25,7
	Unipolar depresyon	3	2,9
	Şizofreni	1	8,6
	Alkol-PAM	3	8,6
	kullanımı	26	54,2
	Yok		

Tablo 3: Ötimik epizot hastaların sosyodemografik verileri

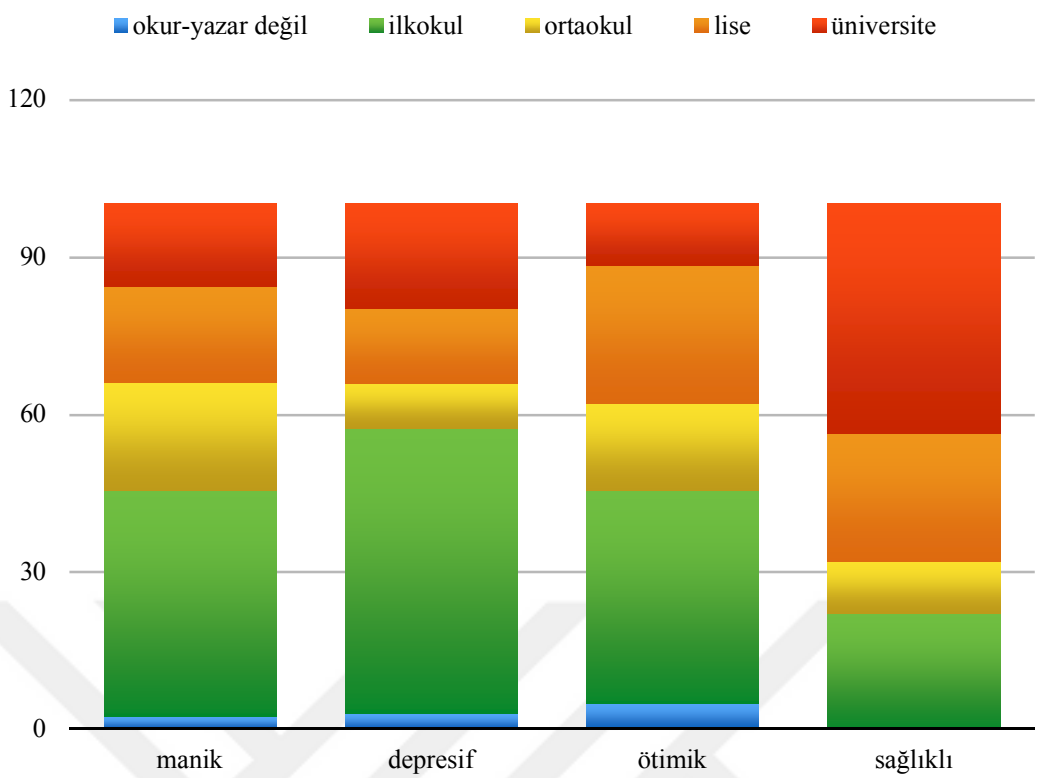
		N=42	%
Medeni durum	Evli	21	50
	Bekar	17	40,5
	Boşanmış-dul	4	9,5
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	36	85,7
	İlçe	6	14,3
	Köy	0	0
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	2	4,8
	İlkokul	17	40,5
	Ortaokul	7	16,7
	Lise	11	26,2
	Üniversite	5	11,9
Çalışabilirlik	Çalışıyor-öğrenci	32	76,2
	İşsiz	0	0
	Emekli	6	14,3
	Çalışamıyor	4	9,5
Akrabada hastalık durumu	Bipolar bozukluk	8	19
	Unipolar depresyon	2	7,1
	Şizofreni	3	4,8
	Alkol-PAM kullanımı	0	0
	Yok	28	69,1

Tablo 4: Sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri

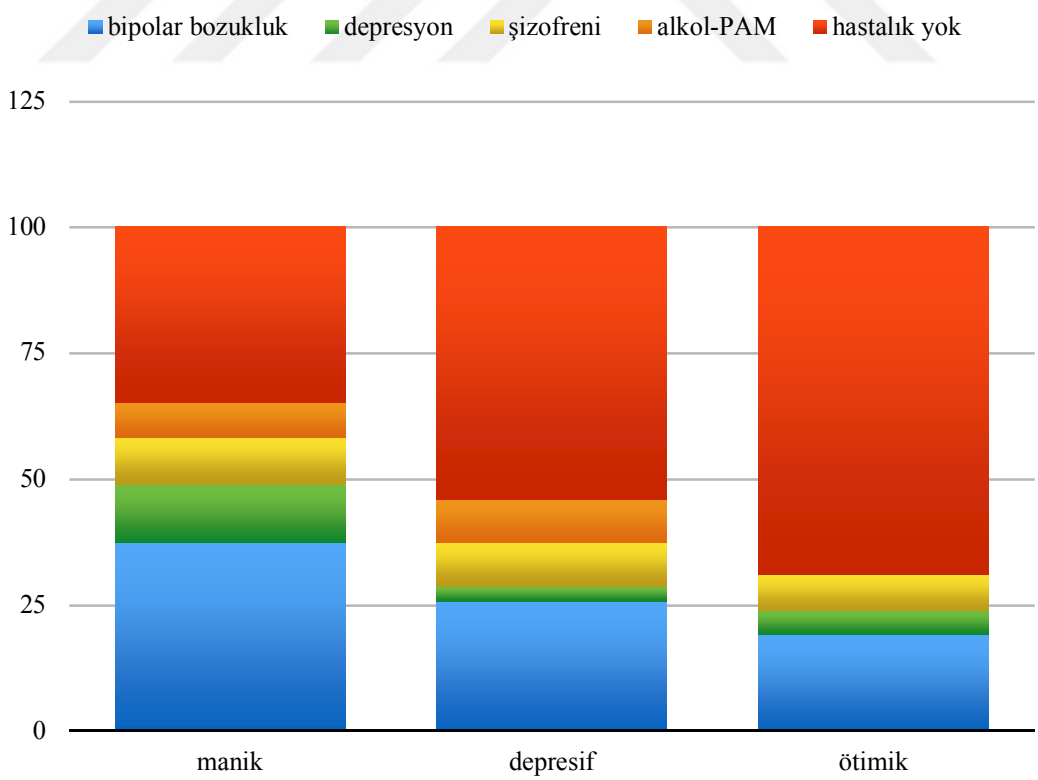
		n=41	%
Medeni durum	Evli	31	75,6
	bekar	9	22
	boşanmış-dul	1	2,4
Yaşadığı yer	Şehir merkezi	40	97,6
	İlçe	1	2,4
	Köy	0	0
Eğitim durumu	Okur-yazar değil	0	0
	İlkokul	9	22
	Ortaokul	4	9,8
	Lise	10	24,4
	Üniversite	18	43,9
Çalışabilirlik	Çalışıyor-öğrenci	40	97,6
	İşsiz	0	0
	Emekli	1	2,4
	Çalışamıyor	0	0



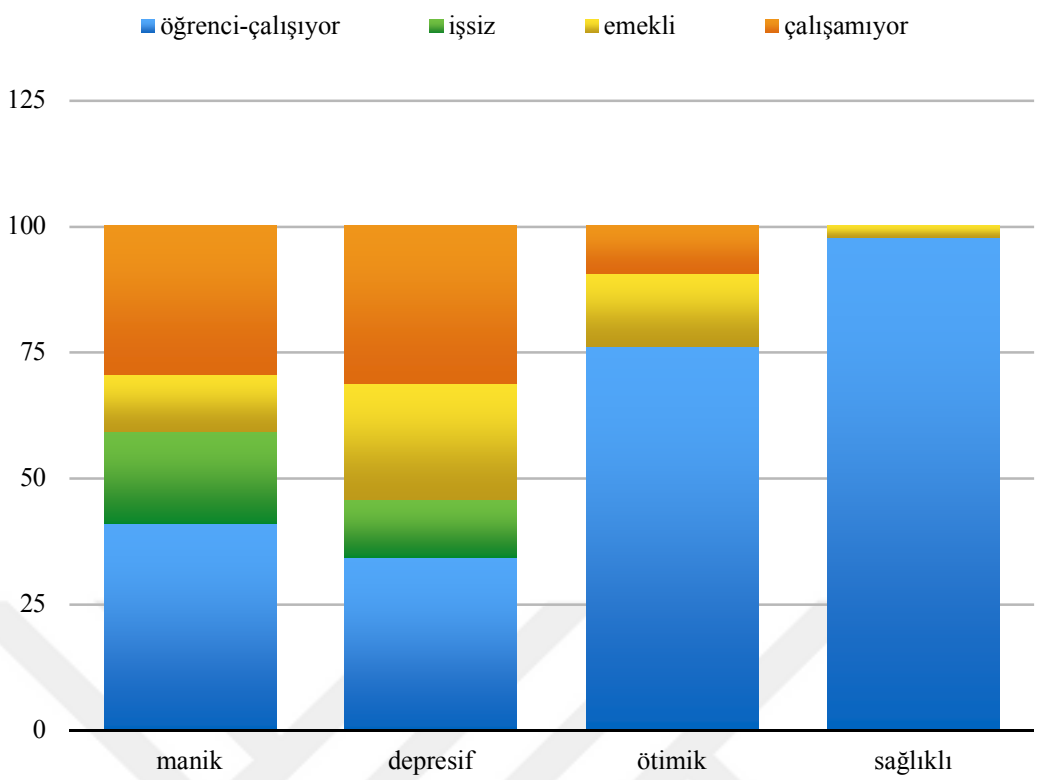
Şekil 1: Katılımcıların medeni durumu (%)



Şekil 2: Katılımcıların eğitim durumu (%)



Şekil 3: Katılımcıların Akrabalarında Hastalık Durumu (%)



Şekil 4: Katılımcıların Çalışabilirlik Durumu (%)

Katılımcıların hastalık süreleri, manik epizot hastalar için ortanca ve %25-75 değerleri olarak 9 (5-16) yıl, başlangıç yaşı 23 (20-31), ilk tedavi yaşı 24 (20-33) şeklinde tespit edilmiştir. Depresif epizot için bu değerler sırasıyla 16 (11-21) yıl, 23 (17-30) ve 25 (18-34) şeklindedir. Ötimik döneme baktığımızda ortanca hastalık süresi 12,5 (9-20) yıl, başlangıç yaşı 22,5 (17,8-30), ilk tedavi yaşı 23 (18-30) şeklindedir. Hasta grupları arasında başlangıç yaşı (p=0,495) ve ilk tedavi yaşı açısından (p=0,554) anlamlı fark bulunmamıştır.

Manik epizot hastalarının %65,9 unda ilk epizot mani iken, %25 i depresyon, %2,3 ünde hipomani şeklindedir ve %54,3'ünde ilk atak öncesi stresli yaşam olayı tarif edilmiştir. Depresif epizot hastalarının %40'ı ilk atağı mani şeklinde, %51,4'ü depresyon %2,9'u karma şekilde yaşamıştır, stresli yaşam olayı oranı ise %51,4'tür. Ötimik dönemdeki hastaların ilk epizodları ise %71,4'ünün manik ve %26,2'sinin de depresif atak olarak saptanmıştır, %61,2 sinde tetikleyen yaşam olayı bulunmaktadır.

Tablo 5: Manik Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmişleri

n=44	Ortanca	%25-%75
Yaş (yıl)	38	27,5-48,3
Hastalık süresi (yıl)	9	5-16
Başlangıç yaşı (yıl)	23	20-31
İlk tedavi yaşı	24	20-33
Manik epizot sayısı	5	3-7
Depresif epizot sayısı	1	1-2
Hipomanik epizot sayısı	1	1-3,5
Karma epizot sayısı	1	1-1
Hastaneye yatış sayısı	3	2-8

Tablo 6: Manik Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmişleri

		sayı (n=44)	%
İlk atak	Mani Depresyon Hipomani Ayırt edilemeyen	29 11 1 2	67,4 25,6 2,3 4,7
Psikotik özellik	Var Yok	39 4	90,7 9,3
Mevsimsellik	Var Yok Yetersiz bilgi	16 26 1	37,2 60,5 2,3
Adli öykü	Var Yok	10 33	23,3 76,7
İntihar girişimi	Var Yok	10 33	23,7 76,7
İntihar şekli	Ası İlaç Kesici alet Yüksekten atlama Diğer	3 2 1 2 2	6,8 4,5 2,3 4,5 4,5
Koruma altında epizot	Var Yok Yetersiz Bilgi	10 30 3	22,7 68,2 9,1
Stresör olay	Var Yok Yetersiz Bilgi	11 24 8	25,6 55,8 18,6

Manik dönem hastaların toplam epizot sayılarının ortancası ve %25-75 değerleri, 6 (3-10) olarak bulunmuş, toplam hastaneye yatış sayısı ise 3 (2-8) olarak saptanmıştır. Aynı veriler depresif dönem hastalar için sırasıyla 7 (5-13) ve 3 (2-5) olarak saptanmıştır. Ötimik dönem hastalarda toplam epizot sayısı 6 (3-10), hastaneye yatış sayısı ise 2,5 (1-4) şeklindedir. Gruplar arasında toplam epizot sayısı (p=0,079) ve hastaneye yatış sayısı (p=0,088) açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Manik dönem hastaların %37,2'sinde hastalık mevsimle ilişkili bulunmuştur, %90,7'sinde yaşam boyu en az bir psikotik atak saptanmış ve %53,8'inde bu psikotik semptomlar duygudurumla uyumlu, %46,2'sinde ise duygudurum uyumsuz olarak tespit edilmiştir. Antidepresan ile kayma oranı bu grup hastalarda %7 şeklindedir.

Depresif dönem hastalar incelendiğinde %25,7'sinde hastalık mevsimle ilişkilendirilmiş, %77,1'inde yaşam boyu en az bir psikotik atak varlığı tespit edilmiştir. Bu atakların %55,6'sında psikotik semptomlar duygudurumla ilişkili şekildedir. Antidepresan tedavi ile kayma oranı %22,9 olarak saptanmıştır.

Ötimik gruba baktığımızda mevsimle alakalı hastalık durumu oranı %42,9, psikotik atak yaşama oranı %76,2 şeklindedir ve bu atakların %62,5'i duygudurum uyumsuzdur. Antidepresan ile kayma %9,5 hastada saptanmıştır.

Tablo 7: Depresif Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmiş

n=35	Ortanca	%25-%75 değerleri
Yaş (yıl)	40	34-50
Hastalık süresi (yıl)	16	11-21
Başlangıç yaşı	23	17-30
İlk tedavi yaşı	25	18-34
Manik epizot sayısı	3	1-4
Depresif epizot sayısı	3	2-7
Hipomani sayısı	2	1-3
Karma epizot sayısı	1	1-1,3
Hastane yatışı sayısı	3	2-5

Tablo 8: Depresif Epizot Hastaları Psikiyatrik Özgeçmiş

		sayı (n=35)	%
İlk atak	Mani Depresyon Karma Ayırt edilemeyen	14 18 1 2	40 51,4 2,9 5,7
Psikotik özellik	Var Yok	27 8	77,1 22,9
Mevsimsellik	Var Yok Yetersiz bilgi	9 25 1	25,7 71,4 2,9
Adli öykü	Var Yok	2 33	5,7 94,3
İntihar girişimi	Var Yok	15 20	42,9 57,1
İntihar şekli	Ası İlaç Kesici alet Yüksekten atlama	1 7 1 5 1	2,9 20 2,9 14,3 2,9
Koruma altında epizot	Var Yok	18 17	51,4 48,6
Stresör olay	Var Yok Yetersiz bilgi	12 18 5	34,3 51,4 14,3

Manik epizot hastalarına baktığımızda yaşam boyu adli olay yaşama sıklığı %23,3, intihar girişimi oranı ise %27,7 olarak bulunmuştur. Bu grup hastalarda koruma altında iken epizot sıklığı % 22,7 olarak bulunmuştur, yatış öncesi tedavi alma sıklığı %27,9 şeklinde tespit edilmiştir. Manik dönem hastaların %31,7'sinde tedavi uyumu olmadığı, %51,2'sinin kısmen uyum sağladığı ve sadece %17,1'inin tedaviye uyumlu olduğu gözlenmiştir.

Depresif epizot hastaları değerlendirildiğinde adli olay oranının %5,7, intihar girişimi oranının ise %42,9 olduğu görülmüştür. Koruma altında iken hastalanma oranı % 51,4 şeklinde iken, %54,3 hastada tedaviye uyumun iyi olduğu tespit edilmiştir.

Ötimik gruba bakıldığında adli olay hikayesi %21,4 hastada görülürken intihar oranları %16,7'dir. Bu grup hastaların %95,2'sinin tedaviye uyumu iyi iken %71,4'ünün koruma altında atak yaşamadığı tespit edilmiştir.

Tablo 9: Ötimik Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri

n:=42	**Ortanca**	**%25-%75 değerleri**
Yaş (yıl)	39	31,8-48
Hastalık süresi (yıl)	12,5	9-20
Başlangıç yaşı (yıl)	22,5	17,8-30
İlk tedavi yaşı	23	18-30
Manik epizot sayısı	3	2-6
Depresif epizot sayısı	1	1-3
Hipomani sayısı	2	1-4,3
Karma epizot sayısı	1	1-1,5
Hastaneye yatış sayısı	2,5	1-4

Tablo 10: Ötimik Hastaların Psikiyatrik Özgeçmişleri

		sayı (n=42)	%
İlk atak	Mani Depresyon Ayırt edilemeyen	30 11 1	71,4 26,2 2,4
Psikotik özellik	Var Yok	32 10	76,2 23,8
Mevsimsellik	Var Yok Yetersiz bilgi	18 23 1	42,9 54,8 2,4
Adli öykü	Var Yok	9 33	21,4 78,6
İntihar girişimi	Var Yok	7 35	16,7 83,3
İntihar şekli	Ası İlaç Yüksekten atlama Diğer	2 1 3 1	4,8 2,4 7,1 2,4
Koruma altında epizot	Var Yok	12 30	28,6 71,4
Stresör olay	Var Yok Yetersiz bilgi	26 14 2	61,9 33,3 4,8

Depresif ve ötimik dönem hastalarının kullanmakta oldukları farmakolojik tedavilere bakıldığında her iki dönem için de lityum, VPA, karbamazepin, lamotrijin, antipsikotik kullanımı olduğu, depresif dönem hastalarında ek olarak antidepresan ilaçların da tedaviye dahil olduğu görülmüştür.

Depresif dönem hastaların aldıkları antipsikotik dozu 100 mg klorpromazin dozuna eşleştirilmiş olarak hesaplanmış ve 498,6±446,8 mg/gün olarak bulunmuştur (min: 50, maks:1464). Ortalama VPA dozu 1300±404,8 mg/gün (min:1000, maks:2250), ortalama lityum kullanımı 1118±264,8 mg/gün (min: 600, maks: 1500), ortalama lamotrijin dozu 95,8±85,7 (min:25, maks:200) olarak tespit edilmiştir. KBZ kullanan bir hastanın günlük dozu 200 mg/gün şeklindedir. Bu grup hastaların %37,1'inin tedavisinde antidepresan ilaç bulunmaktadır.

Ötimik dönem hastalarda günlük antipsikotik kullanımı 282,7±285,8 (min:50, maks:1333) mg/gün, VPA dozu 1211,5±418,9 (min:500, maks:2000), lityum 1208±266,4 (min:600, maks: 1800) olarak bulunmuştur. Bir hastanın günlük 150 mg KBZ kullandığı, başka bir hastanın da 100 mg/gün olarak lamotrijin aldığı gözlenmiştir.

Tablo 11: Depresif Epizot Hastalarının Farmakoterapisi

		sayı (n=35)	%
Antipsikotik	Var Yok	33 2	94 6
Valproik asit	Var Yok	10 25	28,6 71,4
Lityum	Var Yok	22 13	62,9 37,1
Karbamazepin	Var Yok	1 34	2,9 97,1
Lamotrijin	Var Yok	6 29	17,1 82,9
Antidepresan	Var Yok	13 22	37,1 62,9

Tablo 12: Ötimik Dönem Hastaların Farmakoterapisi

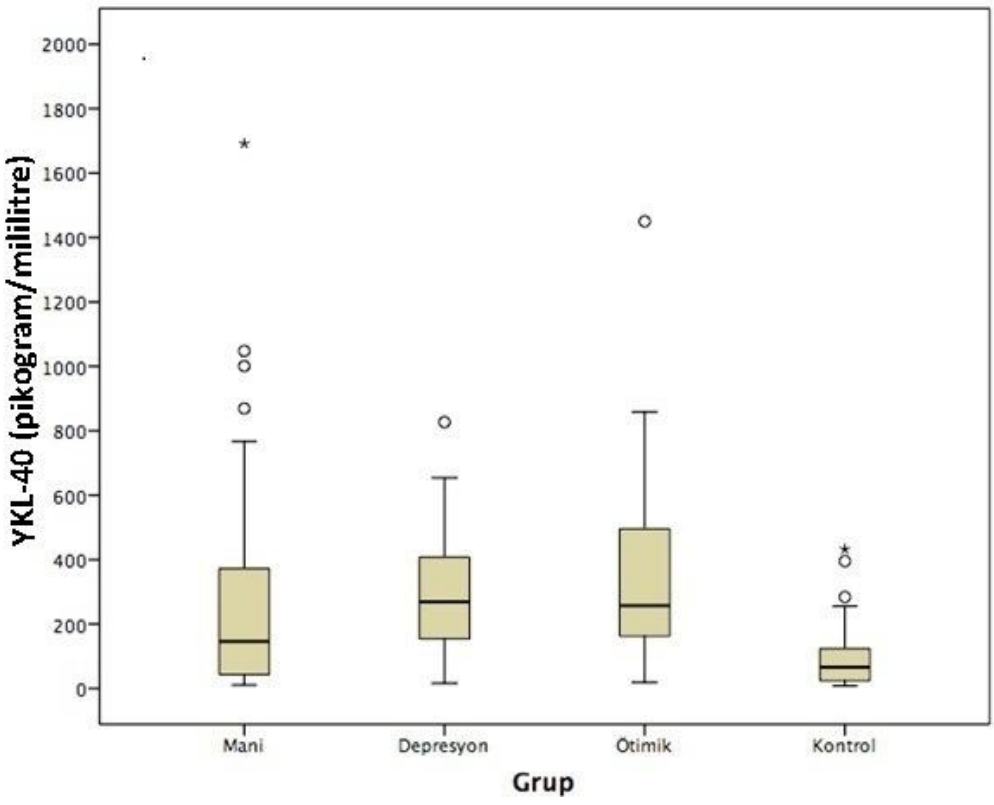
		sayı (n=42)	%
Antipsikotik	Var Yok	32 10	76,2 23,8
Valproik asit	Var Yok	13 29	31 69
Lityum	Var Yok	31 11	73,8 26,2
Karbamazepin	Var Yok	1 41	2,4 97,6
Lamotrijin	Var Yok	1 41	2,4 97,6

4.1.1. YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hastaların YKL-40 değerleri karşılaştırıldığında; manik epizot hastaların ortanca ve %25-75 değerleri 145,9 (41,5-371,9) pg/ml olarak, depresif epizot hastaların ortanca YKL-40 değeri 268,9 (151,9-419,4) pg/ml olarak, ötimik dönem hastaların 257,1 (161,8-499,2) pg/ml olarak ve kontrol grubunun ortanca değeri 65,9 (21,3-130,8) pg/ml olarak tespit edilmiştir. Gruplar ayrı ayrı kontrollerle kıyaslandığında ötimik ($p < 0,001$), depresif ($p<0,001$) ve manik epizot ($p=0,024$) gruplarının YKL-40 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo 13: YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Ortanca (pg/ml)	%25-%75 değerleri (pg/ml)
Manik epizot	145,9	41,5-371,9
Depresif epizot	268,9	151,9-419,4
Ötimik dönem	257,1	161,8-499,2
Kontrol	65,9	21,3-130,8



Şekil 5: YKL-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 14: YKL-40 İkili Gruplar Arasında p Değerlerinin Karşılaştırılması

	YKL-40 p değerleri
Mani-depresyon	0,271
Mani-ötimik	0,072
Mani-kontrol	0,024*
Depresyon-ötimik	1,000
Depresyon-kontrol	<0,001**
Ötimik-kontrol	<0,001**

p değerleri Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testine aittir. *p<0,05 **p<0,01

4.1.2. YKL-40'ın Diğer Parametrelerle İlişkisi

YKL-40 ile; hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi, toplam epizot sayısı, ilk epizot türü, mani ve depresyon sayısı arasında bağlantı olup olmadığına baktığımızda, hem tüm hasta grubunun kontrolle kıyaslanmasında, hem de epizot gruplarını ayrı ayrı karşılaştırdığımızda istatiksel olarak anlamlı sonuç elde edemedik.

Tüm grupta YKL-40 ile HAMD arasında pozitif yönde, zayıf, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho=0,232, p=0,003).

Tüm hasta grubunun kan parametreleri değerlendirildiğinde kontrol grubu ile anlamlı fark saptanmamış fakat hastalık grupları ayrı ayrı kıyaslandığında;

Depresyon grubunda YKL-40 ile Ca arasında negatif yönde, zayıf-orta, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho=0,411, p=0,016).

Ötimi grubunda YKL-40 ile kreatinin arasında pozitif yönde, zayıf-orta, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho= 0,349, p=0,024)

Kontrol grubunda YKL-40 ile üre arasında pozitif yönde, zayıf-orta, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho= 0,325, p=0,038)

Ötimi grubunda YKL-40 ile WBC arasında pozitif yönde, zayıf-orta, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho= 0,380, p=0,013)

Tüm grupta YKL-40 ile sT4 arasında negatif yönde, zayıf, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho=0,204, p=0,010).

Tüm grupta YKL-40 ile MPV arasında negatif yönde, zayıf, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho=0,191, p=0,015).

Depresyon grubunda YKL-40 ile nötrofil arasında negatif yönde, zayıf-orta, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho=0,350, p=0,043).

Ötimi grubunda YKL-40 ile nötrofil arasında pozitif yönde, zayıf-orta, istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulunmuştur (rho=0,374, p=0,015).

Tablo 15: YKL-40'ın diğer parametrelerle ilişkisi (yalnızca istatistiksel olarak anlamlı veriler tabloda verilmiştir)

YKL-40	rho	p
HAMD (depresyon)	0,232	0,003*
Ca (depresyon)	0,411	0,016*
Kreatinin (ötimik)	0,349	0,024*
Üre (kontrol)	0,325	0,013*
WBC (ötimik)	0,38	0,013*
sT4 (tüm grup)	0,204	0,01*
MPV (tüm grup)	0,191	0,015*
nötrofil (depresyon)	0,35	0,043*
nötrofil (ötimik)	0,374	0,015*

Pearson korelasyon testi kullanılmıştır *p<0,05 **p<0,01 , rho: pearson korelasyon katsayısı

Tablo 16: Tüm Grupların Klinik ve Laboratuvar Verilerinin Karşılaştırması

	Manik	Depresif	Ötimik	Kontrol	p
Yaş (yıl) β	38,0(27,5-48,3)	40 (34-50)	39 (31,8-48,0)	36 (30,5-47)	0,515
Hastalık süresi (yıl)β	9 (5-16)	16 (11-21)	12,5 (9-20)	-	0,009*
Başlangıç yaşı β	23 (20-31)	23 (17-30)	22,5(17,8-30,0)	-	0,495
İlk tedavi yaşı β	24 (20-33)	25 (18-34)	23 (18-30)	-	0,554
Toplam epizot sayısı β	6 (3-10)	7 (5-13)	6 (3-10)	-	0,079
Manik epizot sayısı β	5 (3-7)	3 (1-4)	3 (2-6)	-	0,034*
Depresif epizot sayısı β	1 (1-2)	3 (2-7)	1 (1-3)	-	<0,001**
Karma epizot sayısı β	1 (1-1)	1 (1-1,3)	1 (1-1,5)	-	0,744
Hipomani sayısı β	1 (1-3,5)	2 (1-3)	2 (1-4,3)	-	0,628
Toplam yatış sayısı β	3 (2-8)	3 (2-5)	2,5 (1-4)	-	0,088
BMI (kg/m^2) α	27,59±6,58	27,56±4,06	27,28±5,14	26,03±3,47	0,459
Bel çevresi (cm) α	104,2±17,4	102,8±11,2	98,9±14,9	96,4±11,1	0,048*
Sistolik TA (mm/Hg) α	118,1±8,9	116,8±8,6	120,7±13,3	119,3±10,6	0,422
Diyastolik TA (mm/Hg)α	73,4±6,8	75,7±6,0	77,1±8,3	75,6±7,0	0,115
AKŞ (mg/dl) α	96,8±25,2	95,2±18,3	99,4±26,1	93,1±23,7	0,673
Total kolesterol (mg/dl) α	163,77±27,97	188,88±57,87	186,54±43,91	199,78±38,24	<0,001**
LDL (mg/dl) β	93,5(66,8-110,5)	96(79,4-122,0)	104,9(83,6-127,0)	120 (100-156)	<0,001**
HDL (mg/dl) α	43,38±12,38	38,25±11,04	44,78±12,52	43,97±11	0,08
Trigliserit (mg/dl) β	110 (86,5-169,5)	202 (101-244)	122,5 (86,8-227)	125 (91-167)	0,014*
Ca (mg/dl) α	9,3±1,1	9,7±0,3	9,5±0,8	9,3±0,3	0,053
AST (IU/L) β	36 (23-49,5)	18 (15-26)	19 (15,8-25)	18 (16-21,5)	<0,001**
ALT (IU/L) β	28 (19,3-39,8)	21 (17-32)	27,5±23 (14-31,8)	19 (14,5-25)	0,044*
Albümin (g/dl) α	4,3±0,3	4,5±0,2	4,7±0,2	4,7±0,2	<0,001**
WBC ($10^{3/}$ uL) α	8,9±2,3	8,1±1,7	8,4±2,1	7,8±1,9	0,116
Sedimentasyon (mm/saat) β	2 (1-9,8)	3 (1-10)	1 (1-4)	3,1 (1-7,5)	0,122

	Manik	Depresif	Ötimik	Kontrol	p
CRP (mg/L) β	0,5 (0,2-0,9)	0,2 (0,1-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	0,1 (0,1-0,2)	0,001*
Nötrofil (10^3/ uL) β	5,1 (4,1-6,5)	4,7 (3,9-5,6)	5,0 (3,8-6,2)	4,4 (3,3-5,4)	0,078
MPV (f/L) α	7,0±1,4	7,8±1,8	7,7±1,5	8,0±1,4	0,013*
HbA1C (%) α	5,5±0,7	5,6±0,9	5,3±0,5	5,6±1,1	0,452
Lenfosit (10^3/mm^3) β	2,5 (1,8-3,0)	2,5 (2,1-3,1)	2,2 (1,9-3,1)	2,5 (2,1-3,0)	0,610**
K (mEq/L) α	4,3±0,4	4,4±0,3	4,6±0,3	4,4±0,3	0,006*
Hemoglobin (g/dl) α	14,8±1,3	14,9±0,9	14,7±1,0	15,0±1,3	0,807
Hematokrit (%) α	44,3±3,6	44,2±2,7	44,5±2,9	45,6±3,5	0,199
sT3 (pg/ml) α	3,4±0,5	3,0±0,4	3,3±0,4	3,4±0,4	0,002*
sT4 (ng/dl) α	1,3±0,2	1,2±0,2	1,1±0,1	1,2±0,1	0,045*
TSH (mIU/L) β	2,3 (1,2-3,5)	2,1 (1,5-3,6)	2,5 (1,8-3,2)	1,9 (1,2-2,4)	0,057

α Tek yönlü varyans analizi kullanılmıştır, ortalama ± SS şeklinde gösterilmiştir.
β Kruskal Wallis testi kullanılmıştır, ortanca ve %25-%75'e karşılık gelen değerler şeklinde gösterilmiştir.
*$p<0.05$, **$p<0.01$ SS: Standart Sapma

5. TARTIŞMA

Bipolar bozukluk mortalite ve morbiditesi yüksek olan, yaşam kalitesini ve işlevselliği önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır ve etiyolojsi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Uzun yıllardır yapılan çalışmalar birçok farklı alanda yoğunlaşmıştır ve sebepleri araştırmak hem hastalık hakkında gittikçe daha fazla bilgi sahibi olmamızı sağlamakta hem de yeni tedavi modaliteleri konusunda umutlu hissetmeye olanak tanımaktadır.

Otoimmün ve nörolojik hastalıklar gibi diğer bedensel patolojilerle beraber psikiyatrik belirtilerin nadir olmayışı hatta belli bazı hastalıklarda oldukça sık görülüyor olması, ruhsal rahatsızlıkların biyolojik modelle açıklanması konusunda oldukça yol gösterici olmuştur. İnflamasyon teorisi birçok psikiyatrik hastalıkta incelenmiş durumdadır. Obsesif kompulsif bozuklukla PANDAS enfeksiyonu, şizofreni ile intrauterin TORCH maruziyeti arasında kurulan bağlantı ve nörosifilizde meydana gelen psikiyatrik semptomlar immün sistem hastalıklarının psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi üzerine bilinen tarihsel önemi olan örneklerdir (2,102).

Multiple skleroz, romatoid artrit, diyabet, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi hastalıklarda depresyon ve bipolar bozukluk için artmış risk söz konusudur, bu durum da inflamatuvar süreçlerin hem bedeni hem de beyni beraber etkilediğini düşündürmektedir (3, 102).

İnterlökin-1β (IL-1β) ve TNF-α enjekte edilerek yapılan bir hayvan deneyinde sosyal izolasyon ile karakterize " hastalık davranışı" (sickness behaviour) oluştuğu görülmüştür (103). Benzer şekilde hepatit C ve kanser hastalarında TNF- α ile tedavi sonrası daha önce olmayan biçimde depresif semptomlar geliştiği gözlenmiştir.(104) Bu iki durum da periferik immün mediyatörlerin psikiyatrik semptomlar ortaya çıkarabildiğini düşündürmektedir (102).

Son yirmi yılda, özellikle merkezi sinir sisteminin immün sistemden muaf olmadığıyla ilgili kanıtlar biriktikçe bipolar bozuklukla inflamasyon ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çoğunlukla periferik sitokinler ve akut faz proteinleri üzerine yoğunlaşan bu çalışmalarda birçok farklı molekül incelenmiş ve önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Bizim çalışmamızda YKL-40 proteini ile bipolar bozukluk ilişkisi incelenmiştir. YKL-40 makrofaj, nötrofil, epitelyal hücreler gibi çok farklı hücre gruplarında bulunan bir glikoproteindir. Şimdiye kadar otoimmün hastalıklar ve özellikle solid kanserlerde belirteç olup olamayacağıyla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar bazı bedensel hastalıklarla güçlü bağları olduğunu ortaya koymuş ve özellikle inflamatuvar süreçlerde ve ekstraselüler matriks (ECM) şekillendirilmesinde görevi olduğuyla ilgili bilgi vermiştir (93).

Çalışmamızda bipolar bozukluk manik, depresif, ötimik dönem hastaların serum YKL-40 düzeyleri ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Literatüre baktığımızda bipolar bozukluk ile YKL-40 ilişkisini araştıran 3 tane çalışma bulunmaktadır. 2015 yılında yayınlanan bir araştırmada 221 ötimik hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hem BOS hem serum örneklerinde YKL-40 ile birlikte toplam beş inflamatuvar belirtece bakılmıştır. Bu çalışmada YKL-40 hem BOS hem de serumda yüksek saptanan tek molekül olmuştur (98). Aynı sene yapılan başka bir araştırmada yine BOS'ta inflamatuvar belirteçlere bakılmıştır ve bunların kognitif performansla ilişkli olup olmadığı incelenmiştir. Bu çalışmada YKL-40 kognitif bozulma ile ilişkili tek molekül olarak karşımıza çıkmaktadır(5). Prospektif yapılan başka bir araştırmaya da yine ötimik dönem hastalar dahil edilmiştir, 6-7 yıl takip edilmiştir ve hastalık gidişatı ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Bu çalışmada mani ve hipomani ile YKL-40 arasında negatif korelasyon kurulmuştur (105). Bunların haricinde İsveç'te yaşlı kadın populasyon üzerinde toplum temelli olarak yapılan bir prospektif çalışma (97) , YKL-40 ile intihar fikirleri arasında bağlantı olduğu şeklinde sonuçlanmıştır.

Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız bipolar bozukluk manik depresif ve ötimik dönemlerinde serum YKL-40 düzeylerini kıyaslayan ilk çalışmadır.

5.1. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN TARTIŞILMASI

Araştırmamız üçüncü basamak bir psikiyatri hastanesine başvuruda bulunan ve ilk atak veya daha önce tanı almış olan bipolar bozukluk hastalarından oluşmaktadır.

Daha önce yapılmış olan çalışmalarla kendi araştırmamızdaki hasta gruplarımızı kıyasladığımızda, hastaların yaş ortalaması, medeni durumu, ilk başvuru yaşı, ilk tedavi yaşı, ortalama hastalık süresi gibi sosyodemografik özellikler açısından benzer olduğunu görmekteyiz (106,107). Katılımcıların soygeçmişi incelendiğinde, önceki çalışmalarla paralel şekilde her üç dönem için de akrabalarda bipolar bozukluk sıklığı topluma göre artmış orandadır (106). Benzer hastalık süresi ve doktora ilk başvuru yaşına rağmen, bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda daha yüksek oranda hastane yatışı, özkıyım öyküsü ve adli yaşantı tespit etmiş bulunmaktayız (106). Aynı zamanda yaşam boyu psikotik özelliğe baktığımızda hem dünyadaki hem de Türkiyedeki literatürden oldukça yüksek sonuçlar ortaya çıkmıştır (108,109). Katılımcıların sadece erkek hastalardan oluşuyor olması adli olay sıklığını etkilemiş olabilir. Ayrıca Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesinin özellikle tedavi direnci yüksek ve prognozu kötü olan hastaların yönlendirildiği ileri basamak bir tedavi merkezi olması hem yatış oranları açısından hem de özkıyım oranı açısından oluşan farklılığa sebep olmuş olabilir.

Bir diğer farklılık da çalışabilirlik oranlarındadır. En düşük olarak manik epizot hastalarında %40 olarak tespit ettiğimiz çalışabilme oranı ötimik grupta %76 olarak tespit edilmiştir, Akkaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada bu oran %31'de kalmıştır (106). Bu durum da yine erkek hastalardan homojen bir grup olması ve ülkemizde kadınların çalışma hayatına çok düşük katılım göstermesinden kaynaklanıyor olabilir.

5.2. YKL-40 SONUÇLARININ TARTIŞILMASI

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız bipolar bozukluk manik, depresif ve ötimik dönemlerinde serum YKL-40 düzeylerinin bakıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızın başlıca bulgusu olarak her üç dönemde de kontrollere kıyasla anlamlı yüksek YKL-40 değerleri elde edilmiştir.

Literatürü incelediğimizde bipolar bozukluk ötimik dönemde YKL-40 düzeyleri ile ilgili ilk olarak Jakobsson ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışma karşımıza çıkmaktadır (98). Merkezi sinir sisteminin immün aktivitesinin bipolar bozukluk üzerindeki etkilerini incelemek üzere tasarlanan çalışmada, İsveç'te bipolar hastaların takip edildiği bir merkezden 84'ü erkek ve 137'si kadın olmak üzere 221 hasta çalışmaya alınmıştır, ve 112 kişi mail yoluyla rastgele seçilerek kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunun tamamından serum örneği, bir kısmından lomber ponksiyon ile BOS örneği alınmış ve YKL-40 ile birlikte monosit kemoatraktant protein (MCP-1), çözünebilir CD14 belirteci (sCD14), doku metalloproteinaz inhibitör 1,2 (TIMP-1, TIMP-2) olmak üzere 4 farklı belirteç daha analize tabi tutulmuştur. MCP-1, sCD14 ve YKL-40'ın üçü de monosit kaynaklı ve daha önce alzheimer, MS, parkinson gibi nörolojik hastalıklarda mikroglial aktivite ile ilişkilendirilmiş moleküllerdir. TIMP-1,2'nin ölçümleri ise yine aktive olan mikroglial hücrelerin inflamatuvar süreç sonrası çevre dokuyu düzenlemek üzere salgıladığı doku yıkıcı enzimlerin düzeyi hakkında bilgi vermektedir. Bu çalışmada serumda YKL-40 ve sCD14, BOS'ta ise YKL-40 ve MCP-1'in yükseldiği ortaya konmuştur. YKL-40 hastaların hem BOS hem de serum örneklerinde yüksek tespit edilen tek belirteç olarak dikkat çekmektedir. Sonuç olarak bu çalışmanın yazarları hem periferik inflamasyonun hem de nöroinflamasyonun YKL-40 üzerinden bipolar bozukluk etiyolojisinde rolü olduğuna dair sonuca varmışlardır. Bu çalışma bizim çalışmamızın da başlıca bulgularından biri olan ötimik dönem hastalarda kontrollere kıyasla yüksek serum YKL-40 bulgumuzu desteklemektedir.

Yine İsveç kaynaklı araştırma ekibinin 2015 yılında yayınladığı başka bir araştırma (5) bu yayının devamı gibidir ve bu sefer inflamatuvar belirteçlerin ötimik hasta grubunda kognitif fonksiyonlarla da ilişkisini saptamak üzere dizayn edilmiştir. Kognitif yıkım bipolar bozukluğun ötimik dönemlerinde de görülen işlevselliği önemli oranda etkileyen bir süreçtir. Rolstad ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma bipolar

bozuklukla ilgili olduğu düşünülen nöroinflamasyonun, kognitif fonksiyonlarla da alakalı olup olmadığını belirleyebilme amacı taşımaktadır. Bu sebeple ayaktan tedavi ünitesine başvuran 78 ötimik hasta çalışmaya dahil edilmiş, ve kontrol grubu ile beraber tüm hastalardan LP ile BOS örneği alınmış, YKL-40, sCD14, TIMP1 ve MCP- 1 bu örneklerde çalışılmıştır. Tüm katılımcılara standart tanımlayıcı görüşmelerle birlikte, altı farklı alanda kognitif durumu ölçmek için D-KEFS, WAIS-III gibi çok sayıda test bataryası bir araya getirilerek uygulanmıştır. Sonuç olarak YKL-40 ve bakılan diğer üç inflamatuvar belirteç de hastaların BOS'unda yüksek oranda saptanmış fakat yalnızca YKL-40 kognitif yıkımla ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç daha önce post-mortem bipolar hastaların kortikal incelemesinde frontal bölgelerde artmış inflamatuvar belirteçlerin tespit edildiği başka bir çalışmayla da uyumludur. (110). Bipolar bozukluktaki kognitif yıkımda, yürütücü fonksiyonlar, sözel öğrenme, sözel hafıza, görsel hafıza ve dikkat etkilenen alanların başında gelmektedir (111). Hatta bu alanlardaki defisitler bipolar bozukluğu olan kişinin birinci derece akrabalarında da topluma göre daha sık görülmektedir (112).

Hem bu iki çalışmada hem de bizim araştırmamızda akut atak halinde olmayan ötimik hastaların incelenmesi ve sonuçta inflamasyonla pozitif korele sonuçlar bulunması ataklarla kendini belli eden ve ara dönemlerde semptomların neredeyse tamamen ortadan kalktığı bir hastalık olan bipolar bozukluğun kronik karakteri hakkında ipucu vermektedir. Hastalığın remisyon süreci olarak tanımlanan ötimik dönemde de yüksek YKL-40 düzeylerinin saptanmış olması ataklardan bağımsız olarak süregen nöroinflamatuvar sürecin olabileceğini düşündürmektedir.

İsveç'te yapılan başka bir toplum temelli prospektif kohort çalışmasında özkıyım düşüncesi ile mikroglial belirteçler olan YKL-40, growth-associated protein-43 (GAP 43) ve miyelin basic protein (MBP)'in BOS konsantrasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır (97). Toplum temelli olarak planlanan çalışma 1968-69 yılında orta yaş kadınlarda başlatılmış ve 24 yılın ardından tekrar değerlendirilen katılımcılardan LP ile BOS örnekleri alınmıştır. Yapılan incelemede özkıyım düşünceleri ile BOS YKL-40 arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Bu çalışmanın inflamasyon ile intihar düşünceleri arasında bağlantı olabileceğine dair daha önce yapılan araştırmalarla paralel nitelikte sonuçlandığı görülmektedir.Bipolar bozuklukta eşlik eden metabolik hastalıklar gibi dolaylı sebeplerin dışında en önemli mortalite sebebi özkıyım girişimleridir. Literatürde

özkıyım sonucu hayatını kaybedenlerin oranı %11'e kadar çıkmaktadır, ve çoğu klinik çalışmada bipolar hastaların hemen hemen üçte birinin özkıyım girişiminde bulunduğu tespit edilmektedir. (113). Bu yüksek oranlar nedeniyle özkıyım davranışının anlaşılıp önlenebilmesi için yoğun emek sarf edilmektedir. Yapılan 5 yıllık bir prospektif çalışma, karma ve depresif atakların risk açısından en belirleyici faktör olduğunu göstermiştir (113). Bununla beraber son zamanlarda özkıyım davranışının inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmaktadır ve yakın tarihli bir metaanaliz, IL-1β ile IL-6'nın intihar ile ilişkisi olduğunu düşündürmüştür. (114). Bizim çalışmamızda intihar düşüncesi sorgulanmamış fakat geçmiş intihar girişimleri değerlendirilmiştir, tüm gruplarda YKL-40 ile geçmişte intihar girişiminde bulunma arasında bağlantı ortaya çıkmamıştır.

Yaptığımız çalışma bildiğimiz kadarıyla depresif epizot hastalarında YKL-40 düzeylerinin bakıldığı ilk araştırmadır ve alınan serum örneklerinde sağlıklı kontrollere göre YKL-40 düzeyleri istatiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır Aynı zamanda HAMD skorları ile YKL-40 düzeyleri arasında da pozitif yönde doğrusal ilişki bulunmuştur. Bu durum depresyon şiddeti ile YKL-40 düzeyi arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar YKL-40 belirtecinin bakıldığı bir çalışma olmasa da CRP, TNF-a, IL-6 gibi periferik immün mediatörlerin bipolar depresyonda yükseldiğine dair bir çok araştırma vardır (115,116). Yaptığımız çalışma da bu konudaki literatür birikimi ile uyumludur.

Çalışmamıza manik epizot olarak dahil edilen hastaların sonuçlarına baktığımızda, kontroller ile YKL-40 düzeyi açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır. Literatürde manik epizot hastaları üzerinde, atak döneminde YKL-40 ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bununla beraber epizot dönemlerinde proinflamatuvar sitokinlerdeki yüksekliğe dikkat çeken araştırma sayısı oldukça fazladır. 2013 yılında yapılmış bir meta-analizde bu şekilde dizayn edilmiş 13 çalışma incelenmiş, ve TNF-a, çözünebilir TNF reseptör tip 1 (sTNF-R1) ve çözünebilir interlökin-2 reseptör (sIL-2R) düzeyleri kontrollere göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Aynı metaanalizde sTNF-R1 ve TNF-a düzeylerinin manik atak dönemlerinde ötimik döneme göre daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (71). Yapılan başka bir araştırmada IL-2, IL-6, IL-8 and INF-gamma düzeylerinin yine manik atak sırasında yükseldiği tespit edilmiştir. (73). Proinflamatuvar sitokinlerdeki yükseklik sadece

immün sistemi aktive etmekle kalmayıp aynı zamanda doğrudan nöronal hasara da sebep olabilmektedir. Bununla birlikte inflamatuvar cevapta ana rolü oynayan mikroglial hücreler aynı zamanda nörotrofik faktörlerin salınımında ve nöroplastisitede de kritik önemdedir. (87) Yakın zamanlı yapılmış bir çalışma, bipolar bozukluk hastalarında serum TNF-a, IL-8, IFN-gama, ve IL-10 düzeylerinin kortiko-limbik yolaklardaki nöronların miyelinizasyonunu negatif yönde etkilediğini açığa çıkarmıştır (117).

2017 yılında yayınlanan bir araştırma bipolar ötimik dönem hastalarda başlatılmış ve prospektif olarak dizayn edilmiştir, BOS inflamasyon belirteçleri ile hastalığın gidişi arasında bağlantı olup olmadığını açığa çıkarma amacı taşımaktadır (105). Ötimik durumda iken takibe alınan ve 6-7 yıl boyunca gözlemleri yapılan hastalardan başlangıçta alınan BOS inflamatuvar belirteçlerinin; manik veya depresif epizot, psikotik özellik, özkıyım girişimi, işlevsellik gibi alanların herhangi birinde predikte edici özelliği olup olmadığı araştırılmıştır. IL-8, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) , YKL-40, ve neurofilament light chain (NF-L) incelemeye dahil edilmiştir. Sonuçlara baktığımızda YKL-40 ile manik-hipomanik epizotlar arasında negatif korelasyon kurulmuş, hastalığın gidişatı ile ilgili başka bir alanda ilişkili bulunmamıştır. Homeostazisin pro ve anti-inflamatuvar sistemlerin karşılıklı etkileşimleri ile sağlandığı merkezi sinir sisteminde hem mikroglialar hem de astrositler birçok farklı alanda fonksiyon göstermektedir ve immün sistemdeki değişiklikler yazarlar tarafından duygudurum bozukluğunun ortaya çıkışı için yordayıcı olmaktan çok, bipolar bozukluk için genel bir savunmasızlık hali olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda ötimik dönem hastalarda YKL-40 ile beyaz küre sayısı (WBC) arasında pozitif yönde doğrusal ilişki tespit edilmiştir. Bu durum da yine YKL-40'ın inflamasyonda genel bir cevabın parçası oluşuyla açıklanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve avantajları bulunmaktadır. Bipolar bozukluk her üç dönem hastaların birbirine yakın sayıda katılımcı ile çalışmaya dahil edilmesi , sağlıklı kontrollerle grupları ayrı ayrı kıyaslamaya olanak tanımıştır ve çalışmamızın avantajlarından biridir.Hasta gruplar ve sağlıklı kontroller yaş ve sigara içme durumu açısından eşleştirilmiştir ve yaşla ilgili değişikliklerin ve sigaranın inflamasyon belirteçleri üzerinde etkide bulunması önlenmiştir. Kadınlara özgü hormonal değişikliklerin inflamatuvar süreçler üzerindeki olası etkilerini karıştırıcı faktör

olmaktan çıkarmak amacıyla örneklemimizi sadece erkek katılımcılardan oluşturduk. Homojen bir grup oluşturmanın avantajının yanında sonuçları tüm bipolar hastalara genellemek konusunda bu durum kısıtlama oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilen katılımcı sayısının azlığı ve çalışmamızın kesitsel oluşu da kısıtlılıklar arasında sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla bipolar bozukluk her üç dönemde YKL-40 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı ilk çalışmadır ve sonuç olarak tüm hasta gruplarında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek YKL-40 değerleri tespit edilmiştir. İnflamatuvar bir belirteç olan YKL-40'ın hem akut atak sırasında hem de ötimik grupta yüksek bulunmuş olması, hastalığa özgü (trait) bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda patofizyolojik süreçlerin sadece ataklarla sınırlı kalmadığını göstermektedir. Hem periferik inflamasyonun hem de nöroinflamasyonun bipolar bozukluk etiyolojisinde rolü olabileceği uzun zamandır üzerinde durulan bir konudur. Bizim yaptığımız araştırma da bu konuda pozitif anlamda bir ilişki olduğunu düşündürecek şekilde sonuçlanmıştır.

İnflamasyon hipotezi ile bu kadar birikimin oluşmuş olması duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde , tanı ve tedavisini oluşturmada, hastalığın prognozunu öngörmede, bilişsel kayıplarla ilişkisini yordamada ve hastalığın tedavisinde antiinflamatuvar ajanların kullanımı konusunda yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz diğer bir sonuç YKL-40 ile depresif epizot hastalarının HAMD skorları arasında pozitif bir korelasyon oluşudur. Bu durum inflamasyon şiddeti ile depresif bulgular arasında ilişki olduğu şeklinde yorumlanabilir, fakat katılımcı sayısının az oluşu bu konuda kısıtlılık oluşturmaktadır.

Çalışmamızda; BB tanılı manik, depresif ya da ötimik dönemlerinde olan hastaların ayrı gruplar olarak ele alınmış olmasının ve her bir grubun kendi arasında ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmasına olanak tanımasının, YKL-40 ve BPB ilişkisini anlamamızda önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak yine de YKL-40'ın etyolojideki rolünü anlamak açısından daha geniş ve tüm BPB evrenini temsil edebilecek hasta gruplarıyla çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu alanda yapılan çalışmalar arttıkça bipolar bozukluğun inflamasyonla ilişkisiyle ilgili yanıt bekleyen sorular da artmaktadır. İnflamasyon belirteçlerinin hastalığın gidişatını ve tedaviye yanıtı öngörmede kullanılıp kullanılamayacağı, bu belirteçlerin hastalığın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu, anti-inflamatuvar tedavilerin gelecekte kullanımının nasıl olacağı gibi konularda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Roda A, Chendo I, Kunz M. Biomarkers and staging of bipolar disorder: a systematic review. Trends Psychiatry Psychother. 2014;37(1):3-8.

2. Sadock BJ, Sadock VA. Comprehensive textbook of psychiatry, 8. Baskı, Ankara, Öncü Basımevi, 2007.

3. Leboyer M, Soreca I, Scott J, Frye M, Henry C, Tamouza R, Kupfer DJJ. Can bipolar disorder be viewed as a multi-system inflammatory disease? Affect Disord. 2012 Dec 1; 141(1):1-10.

4. Cantó E, Tintoré M, Villar LM, Costa C, Nurtdinov R, Álvarez-Cermeño JC, Arrambide G, Reverter F, Deisenhammer F, Hegen H, Khademi M, Olsson T, Tumani H, Rodríguez-Martín E, Piehl F, Bartos A, Zimova D, Kotoucova J, Kuhle J, Kappos L, García-Merino JA, Sánchez AJ, Saiz A, Blanco Y, Hintzen R, Jafari N, Brassat D, Lauda F, Roesler R, Rejdak K, Papuc E, de Andrés C, Rauch S, Khalil M, Enzinger C, Galimberti D, Scarpini E, Teunissen C, Sánchez A, Rovira A, Montalban X, Comabella M. Chitinase 3-like 1: prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. Brain. 2015 Apr;138(Pt 4):918-31.

5. Rolstad S, Jakobsson J, Sellgren C, Isgren A, Ekman CJ, Bjerke M, Blennow K, Zetterberg H, Palsson E, Landén M. CSF neuroinflammatory biomarkers in bipolar disorder are associated with cognitive impairment. Eur Neuropsychopharmacol 2015; 25:1091-8.

6. Association AP, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-5. fifth edition American Psychiatric Association.

7. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. Arch. Gen. Psychiatry 2003; 60: 497–502.

8. Fan J, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: focus on BDNF Val66Met polymorphism. Novartis Found Symp 2008; 289:60–72; discussion 72–63, 87–93.

9. Zandi PP, Belmonte PL, Willour VL, Goes FS, Badner JA, Simpson SG, Gershon ES, McMahon FJ, DePaulo JR Jr, Potash JB. Association study of Wnt signaling pathway genes in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 2008; 65:785–793.

10. Martucci L, Wong AH, De Luca V, Likhodi O, Wong GW, King N, Kennedy JL. N-methyl-D-aspartate receptor NR2B subunit gene GRIN2B in schizophrenia and bipolar disorder: Polymorphisms and mRNA levels. Schizophr Res 2006; 84:214–221.

11. Yen FC, Hong CJ, Hou SJ, Wang JK, Tsai SJ. Association study of serotonin transporter gene VNTR polymorphism and mood disorders, onset age and suicide attempts in a Chinese sample. Neuropsychobiology 2003; 48:5–9.

12. Burdick KE, Funke B, Goldberg JF, Bates JA, Jaeger J, Kucherlapati R, Malhotra AK. COMT genotype increases risk for bipolar I disorder and influences neurocognitive performance. Bipolar Disord 2007; 9:370–376.

13. Nurnberger JI Jr, Koller DL, Jung J, Edenberg HJ, Foroud T, Guella I, Vawter MP, Kelsoe JR; Psychiatric Genomics Consortium Bipolar Group. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2014 Jun;71(6):657-64.

14. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM, Sekerke HJ. A cholinergic- adrenergic hypothesis of mania and depression. Lancet 2 1972; 632–635.

15. Wiste AK, Arango V, Ellis SP, Mann JJ, Underwood MD. Norepinephrine and serotonin imbalance in the locus coeruleus in bipolar disorder. Bipolar Disord 2008; 10: 349–359.

16. Schloesser RJ, Huang J, Klein PS, Manji HK.Cellular Plasticity Cascades in the Pathophysiology and treatment of bipolar disorder. Neuropsychopharmacolog 2008; 33, 110–133

17. Catapano L, Chen G, Du J, Zarate CA, Manji HK. Cellular plasticity cascades: genes to behavior pathways in the patho- physiology and treatment of bipolar disorder. In: Charney DS, Nestler EJ (eds). Neurobiology of Mental Illness. Oxford University Press: New York. (in press)

18. Young LT. Is bipolar disorder a mitochondrial disease?. J Psychiatry Neurosci 2007; 32: 160–161.

19. Young LT, Li PP, Kish SJ, Siu KP, Warsh JJ. Postmortem cerebral cortex Gs alpha-subunit levels are elevated in bipolar affective disorder. Brain Res. 1991;553(2):323–326.

20. Shimon H, Agam G, Belmaker RH, Hyde TM, Kleinman JE. Reduced frontal cortex inositol levels in postmortem brain of suicide victims and patients with bipolar disorder. Am J Psychiatry 1997;154(8):1148–1150.

21. Di Daniel E, Mudge AW, Maycox PR. Comparative analysis of the effects of four mood stabilizers in SH-SY5Y cells and in primary neurons. Bipolar Disord. 2005;7(1):33–41.

22. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. Proc Natl Acad Sci USA 1996;93(16):8455–8459.

23. Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. J Neurochem. 1999;72(3):1327–1330.

24. Roh MS, Kang UG, Shin SY. Biphasic changes in the Ser-9 phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta after electroconvulsive shock in the rat brain. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2003;27(1):1–5.

25. Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Altered expression of apoptotic factors and synaptic markers in postmortem brain from bipolar disorder patients. Neurobiol Dis. 2010;37(3):596–603.

26. Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, Maser RS, Zalta AK, Pollack MH, Nierenberg AA, Fava M, Wong KK. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. Biol Psychiatry 2006; 60:432–435.

27. Lima IM, Barros A, Rosa DV, Albuquerque M, Malloy-Diniz L, Neves FS, Romano-Silva MA, De Miranda DM. Analysis of telomere attrition in bipolar disorder. J Affect Disord 2015; 172C:43–47.

28. Dalvie S, Fabbri C, Ramesar R, Serretti A, Stein DJ. Glutamatergic and HPA-axis pathway genes in bipolar disorder comorbid with alcohol-and substance use disorders. Metab Brain Dis. 2016; 31:183–189

29. Daban C, Vieta E, Mackin P, Young AH. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bipolar disorder. Psychiatr. Clin. North Am. 2008; 28, 469–480.

30. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. Trends Neurosci. 2008; 31, 464–468.

31. Leszczyńska-Rodziewicz A, Maciukiewicz M, Szczepankiewicz A, Pogłodziński A, Hauser J. Association between OPCRIT dimensions and polymorphisms of HPA axis genes in bipolar disorder. J Affect Disord 2013; 151:744–747

32. Manenschijn L, Spijker AT, Koper JW, Jetten AM, Giltay EJ, Haffmans J, Hoencamp E, van Rossum EF. Long-term cortisol in bipolar disorder: associations with age of onset and psychiatric co-morbidity. Psychoneuroendocrinology 2012; 37:1960–1968

33. Grover D, Verma R, Goes FS, Mahon PLB, Gershon ES, McMahon FJ, Potash JB. Family-based association of YWHAH in psychotic bipolar disorder. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 2009; 150:977–983

34. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. Psychoneuroendocrinology 30 2005; 1010–1016.

35. Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology 25 2000; 1–35.

36. Yehuda R, Seckl J. Minireview: Stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. Endocrinology 2011; 152, 4496–4503.

37. Yehuda R, Southwick SM, Nussbaum G, Wahby V, Giller EL, Mason JW. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. J. Nerv. Ment. Dis. 1990; 178, 366–369.

38. Maripuu M, Wikgrena M, Karlingb P, Adolfssona R, Norrbacka KF. Hyper- and hypocortisolism in bipolar disorder - A beneficial influence of lithium on the HPA-axis? Journal of Affective Disorders 2017; 213 161–167

39. Fries GR, Pfaffenseller B, Stertz L, Paz AVC, Dargél AA, Kunz M, Kapczinski F. Staging and neuroprogression in bipolar disorder. Curr Psychiatry Rep 2012;14:667–675

40. Drevets WC, Price JL, Simpson JR. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 1997;386 (6627):824–7.

41. Emsell L, Mcdonald C. The structural neuroimaging of bipolar disorder. International Review of Psychiatry August 2009; 21(4): 297–313

42. McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, Ellison-Wright I, Sham P, Kalidindi S. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder. Biological Psychiatry 2004b; 56, 411–417.

43. Yucel K, McKinnon MC, Taylor VH, Macdonald K, Alda M, Young LT . Bilateral hippocampal volume increases after long-term lithium treatment in patients with bipolar disorder: A longitudinal MRI study. Psychopharmacology (Berlin) 2007;195, 357–367.

44. Yucel K, Taylor VH, McKinnon MC, Macdonald K, Alda M, Young LT. Bilateral hippocampal volume increase in patients with bipolar disorder and short-term lithium treatment. Neuropsychopharmacology 2008; 33, 361–367.

45. Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER, Honeycutt NA, Schretlen DJ, Pulver AE. Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: A pilot study. Biological Psychiatry 2005; 57, 633–639.

46. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta- regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. Archives of General Psychiatry 2008; 65, 1017–1032.

47. Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, Streck EL, Berk M, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Sep;68:694-713.

48. Cataldo AM, McPhie D, Lange NT, Punzell S, Elmiligy S, Ye NZ, Froimowitz MP, Hassinger LC, Menesale EB, Sargent LW, Logan DJ, Carpenter AE, Cohen BM. Abnormalities in Mitochondrial Structure in Cells from Patients with Bipolar Disorder. The American Journal of Pathology 2010b; 177, 575-585.

49. Clay H, Sillivan S, Konradi C. Mitochondrial Dysfunction and Pathology in Bipolar Disorder and Schizophrenia. International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience 2011; 29, 311-324.

50. Morris G, Berk M. The many roads to mitochondrial dysfunction in neuroimmune and neuropsychiatric disorders. BMC Medicine 2015; 13, 68.

51. Michael N, Erfurth A, Ohrmann P, Gössling M, Arolt V, Heindel W. Acute mania is accompanied by elevated glutamate/glutamine levels within the left dorsolateral prefrontal cortex. Psychopharmacology (Berl). 2003;168:344–6.

52. Sun X, Wang JF, Tseng M, Young LT. Downregulation in components of the mitochondrial electron transport chain in the postmortem frontal cortex of subjects with bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 2006;31:189–96.

53. Ozcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. Journal of Clinical and Experimental Investigations 2015;6(3):331-336

54. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. European Journal of Biochemistry 2000; 267, 4904–4911.

55. Jacoby AS, Vinberg M, Poulsen HE, Kessing L, Munkholm K. Increased DNA and RNA damage by oxidation in patients with bipolar I disorder. Transl Psychiatry 2016 Aug; 6(8): e867

56. Rosa AR, Singh N, Whitaker E, Brito M, Lewis AM, Vieta E, Churchill GC, Geddes JR, Goodwin GM. Altered plasma glutathione levels in bipolar disorder indicates higher oxidative stress; a possible risk factor for illness onset despite normal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels. Psychol Med. 2014 Aug;44(11):2409-18.

57. Kim HK, Andreazza AC, Yeung PY, Isaacs-Trepanier C, Young LT. Oxidation and nitration in dopaminergic areas of the prefrontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia.J Psychiatry Neurosci. 2014 Jul;39(4):276-85.

58. Işık E. Çocuk, ergen, erişkin ve yaşlılarda depresif ve bipolar bozukluklar, 1. baskı, 2013, Rotatıp Kitabevi, Ankara

59. Goldman L, Schafer AI. Mechanisms of inflammation and tissue repair. Cecil Medicine: Expert Consult Premium Edition 24th Saunders (Elsevier) 2012;1604-7.

60. Sentürk N. Kütanöz inflamasyon (Cutaneous inflammation). Sürekli Eğitim Continuing Medical Education 2013; 47(1): 28-36

61. Nistico R, Salter E, Nicolas C, Feligioni M, Mango D, Bortolotto ZA, Gressens P, Collingridge GL, Peıneau S. Synaptoimmunology - roles in health and disease.Mol Brain. 2017; 10: 26.

62. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. Nat Rev Immunol. 2014 Jun; 14(6):392-404

63. Alliot F, Godin I, Pessac B. Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. Brain Res Dev Brain Res. 1999 Nov 18; 117(2):145-52.

64. Sudhakar RS, Federoff HJ. Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2017; 9: 176.Published online 2017 Jun 8.

65. Mahad DJ, Ransohoff RM. The role of MCP-1 (CCL2) and CCR2 in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). Semin. Immunol. 2003; 15 23–32.

66. Benarroch EE. Microglia: multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. Neurology 2003; 81 1079–1088.

67. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. Nat. Rev. Neurosci. 2007; 8 57–69.10.1038/nrn2038

68. Nakagawa Y, Chiba K. Diversity and plasticity of microglial cells in psychiatric and neurological disorders. Pharmacol. Ther. 2015; 154 21–35.

69. Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. Nat Immunol. 2017;18(2):123–131.

70. Najjar S, Pahlajani S, De Sanctis V, Stern JNH, Najjar A, Chong D. Neurovascular Unit Dysfunction and Blood–Brain Barrier Hyperpermeability Contribute to Schizophrenia Neurobiology: A Theoretical Integration of Clinical and Experimental Evidence.Front Psychiatry. 2017; 8: 83.

71. Munkholm K, Brauner JV, Kessing LV, Vinberg M. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatr Res 2013;47:1119–33.

72. Modabbernia A, Taslimi S, Brietzke E, Ashrafi M. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies. Biol Psychiatry 2013; 74:15–25.

73. Brietzke E, Stertz L, Fernandes BS, Kauer-Sant'anna M, Mascarenhas M, Escosteguy Vargas A. Comparison of cytokine levels in depressed, manic and euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2009;116:214–217.

74. Barbosa IG, Rocha NP, Bauer ME, De Miranda AS, Huguet RB, Reis HJ. Chemokines in bipolar disorder: trait or state? Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2013; 263:159–65.

75. Cunha AB, Andreazza AC, Gomes FA, Frey BN, da Silveira LE, Gonçalves CA. Investigation of serum high-sensitive C-reactive protein levels across all mood states in bipolar disorder Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258:300–4.

76. Guloksuz S, Cetin EA, Cetin T, Deniz G, Oral ET, Nutt DJ. Cytokine levels in euthymic bipolar patients. J Affect Disord. 2010 Nov;126(3):458-62.

77. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. Neuroscience. 2013 Aug 29;246:199-229.

78. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR, Cole SW, Eisenberger NI. Inflammation selectively enhances amygdala activity to socially threatening images. Neuroimage. 2012 Feb 15;59(4):3222-6.

79. Maletic V, Raison C. Integrated neurobiology of bipolar disorder. Front Psychiatry. 2014 Aug 25;5:98.

80. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. Front Biosci (Landmark Ed). 2009 Jun 1;14:5291-338. Review.

81. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry. 2009 May 1;65(9):732-41.

82. Savitz J, Frank MB, Victor T, Bebak M, Marino JH, Bellgowan PS. Inflammation and neurological disease-related genes are differentially expressed in depressed patients with mood disorders and correlate with morphometric and functional imaging abnormalities. Brain Behav Immun 2013; 31:161–71.

83. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: the subcortical source of inflammatory malaise. Front Neuroendocrinol 2012; 33:315–27.

84. Lindqvist D, Janelidze S, Hagell P, Erhardt S, Samuelsson M, Minthon L. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity. Biol Psychiatry 2009; 66:287–92.

85. Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Elevated C-reactive protein and cognitive deficits in individuals with bipolar disorder. J Affect Disord. 2013 Sep 5;150(2):456-9.

86. Kontoangelos K, Papageorgiou CC, Raptis AE, Tsiotra P, Boutati E, Lambadiari V.Cytokines, diabetes mellitus and psychopathology: a challenging combination. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35:159–169.

87. Muneer, A.Bipolar Disorder: Role of Inflammation and the Development of Disease Biomarkers. Psychiatry Investig. 2016 Jan; 13(1): 18–33.

88. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS, Price PA. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. J Bone Miner Res. 1992 May;7(5):501-12.

89. Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cap site. The outer transcriptional initiation site at po- cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondro- cytes and synovial lining cells, is a mammalian member of a sition chitinase protein family.J. Biol. Chem. 1993; 268:25803 – 25810.

90. Rehli M, Krause SW, Andreesen R. Molecular characterization of the gene for human cartilage gp-39 (CHI3L1), a member of the chitinase protein family and marker for late stages of macrophage differentiation. Genomics. 1997 Jul 15;43(2):221-5.

91. Kzhyshkowska J, Gratchev A, Goerdt S. Human chitinases and chitinase-like proteins as indicators for inflammation and cancer. Biomark Insights 2007; 2: 128–46.

92. Chung C, Tallerico T, Seeman P. Schizophrenia hippocampus has elevated expression of chondrex glycoprotein gene. Synapse 2003;50:29-34.

93. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. Dan Med Bull. 2006 May;53(2):172-209. Review.

94. Malmeström C, Axelsson M, Lycke J, Zetterberg H, Blennow K, Olsson B. CSF levels of YKL-40 are increased in MS and replaces with immunosuppressive treatment. J Neuroimmunol. 2014 Apr 15;269(1-2):87-9.

95. Hjalmarsson C, Bjerke M, Andersson B, Blennow K, Zetterberg H, Aberg ND, Olsson B, Eckerström C, Bokemark L, Wallin A. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke. J Cent Nerv Syst Dis. 2014 May 19;6:51-8.

96. Craig-Schapiro R, Perrin RJ, Roe CM, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, Mintun MA, Peskind ER, Li G, Galasko DR, Clark CM, Quinn JF, D'Angelo G, Malone JP, Townsend RR, Morris JC, Fagan AM, Holtzman DM. YKL-40: a novel prognostic fluid biomarker for preclinical Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 2010 Nov 15;68(10):903-12.

97. Rymo I, Kern S, Bjerke M, Zetterberg H, Marlow T, Blennow K, Gudmundsson P, Skoog I, Waern M. CSF YKL-40 and GAP-43 are related to suicidal ideation in older women. Acta Psychiatr Scand 2017; 1–7

98. Jakobsson J, Bjerke M, Sahebi S, Isgren A, Ekman CJ, Sellgren C, Olsson B, Zetterberg H, Blennow K, Palsson E, Landen M. Monocyte and microglial activation in patients with mood-stabilized bipolar disorder. J Psychiatry Neurosci. 2015 Jul; 40(4): 250–258.

99. Young RC, Bigss T, Ziegler VE ve ark. A rating scale for mania; Reliability, validity and sensitivity. Br J Psychiatry.1978;133:429-435

100. Karadağ F, Oral ET, Aran Yalçın F ve ark. Young Mani Derecelendirme Ölçeğinin Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi. 2002;13:107-114

101. Akdemir A, Orsel S, Dag I, Türkcapar H, Iscan N, Ozbay H. The validity, reliability and clinical use of Hamilton depression rating scale (in Turkish). Turk J Psychiatry Psychol Psychopharmacol 1996;4:251–9.

102. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, Najjar A, Devinsky O. Neuroinflammation and psychiatric illness. J Neuroinflammation 2013; 10: 43.

103. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci. 200 Jan; 9(1):46-56

104. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharmacology 2012 Jan; 37(1):137-62.

105. Isgren A, Sellgren C, Ekman CJ, Holmén-Larsson J, Blennow K, Zetterberg H, Jakobsson J, Landén M. Markers of neuroinflammation and neuronal injury in bipolar disorder: Relation to prospective clinical outcomes. Brain Behav Immun. 2017 May 5. pii: S0889-1591(17)30148-4.

106. Akkaya C, Altın M, Kora K, Karamustafalıoğlu N, Yaşan A, Tomruk N, Kurt E. Türkiye'de Bipolar I Bozukluğu Hastalarının, Sosyodemografik ve Klinik Özellikleri-HOME Çalışması. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2012;22(1):31-42

107. İbiloğlu, AO; Çayköylü A. Akrabalarında Ruhsal Bozukluk Tesbit Edilen, Bipolar ve Unipolar Affektif Bozukluklu Hastalarda Klinik Özellikler. Yeni Symposium 2011; Vol. 49 Issue 1, p19-26

108. Azorin JM, Akiskal H, Hantouche E. The mood-instability hypothesis in the origin of mood-congruent versus mood-incongruent psychotic distinction in mania: validation in a French National Study of 1090 patients. J Affect Disord 2006;96:215-223.

109. Özyıldırım I, Çakır S, Yazıcı O. Impact of psychotic features on morbidity and course of illness in patients with bipolar disorder. Eur Psychiatry 2010; 25:47-51.

110. Rao JS, Harry GJ, Rapoport SI, Kim HW. Increased excitotoxicity and neuroinflammatory markers in postmortem frontal cortex from bipolar disorder patients. Mol Psychiatry. 2010 Apr;15(4):384-92.

111. Mann-Wrobel MC, Carreno JT, Dickinson D. Meta-analy- sis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. Bipolar Disord 2011;13:334–342.

112. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, Clark L, Cubukcuoglu Z, Dias VV, Dittmann S, Ferrier IN, Fleck DE, Frangou S, Gallagher P, Jones L, Kieseppä T, Martínez-Aran A, Melle I, Moore PB, Mur M, Pfennig A, Raust A, Senturk V, Simonsen C, Smith DJ, Bio DS, Soeiro-de-Souza MG, Stoddart SD, Sundet K, Szöke A, Thompson JM, Torrent C, Zalla T, Craddock N, Andreassen OA, Leboyer M, Vieta E, Bauer M, Worhunsky PD, Tzagarakis C, Rogers RD, Geddes JR, Goodwin GM. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2013 Sep;128(3):149-62.

113. Pallaskorpi S, Suominen K, Ketokivi M, Valtonen H, Arvilommi P, Mantere O, Leppämäki S, Isometsä E. Incidence and predictors of suicide attempts in bipolar I and II disorders: A 5-year follow-up study. Bipolar Disord. 2017 Feb;19(1):13-22.

114. Black C, Miller BJ. Meta-analysis of cytokines and chemokines in suicidality: distinguishing suicidal versus nonsuicidal patients. Biol Psychiatry 2015;78:28–37.

115. Kim YK, Jung HG, Myint AM, Kim H, Park SH. Imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in bipolar disorder. J Affect Disord. 2007 Dec;104(1-3):91-5.

116. O'Brien SM, Scully P, Scott LV, Dinan TG. Cytokine profiles in bipolar affective disorder: focus on acutely ill patients. J Affect Disord. 2006 Feb;90(2-3):263-7.

117. Benedetti F, Poletti S, Hoogenboezem TA, Mazza E, Ambrée O, de Wit H, Wijkhuijs AJ, Locatelli C, Bollettini I, Colombo C, Arolt V, Drexhage HA. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder. J Affect Disord. 2016 Sep 15;202:1-9.

8. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY

BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

K - Q TSE-ISO-EN 9000

BAŞVURU BİLGİLERİ					
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Bipolar Bozukluk Manik, Depresif, Ötimik Dönemlerdeki Hastalar İle Sağlıklı Kontrollerde Serum Ykl-40 Düzeylerinin Karşılaştırılması**			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	**2016/169**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	**Doç.Dr.Nesrin Karamustafalıoğlu,Ast.Dr.Şule Sözen,Ast.Dr.Tevfik Kalelioğlu**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	**Psikiyatri**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi**			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Diğer ise belirtiniz:Prospektif			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	31.05.2016	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	31.05.2016	1	Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	31.05.2016	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Etik onay alındıktan sonra serum Ykl-40 için Ast.Dr.Şule Sözen tarafından karşılanacaktır.
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2016/07/07**	**Tarih: 15.06.2016**
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına bütçe desteğinin onayının alındıktan sonra çalışmanın başlamasının uygun olduğuna toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

BEAH KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Uz. Dr. Gülsüm Oya HERGÜNSEL	Anesteziyoloji	BEAH	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Sadık Sami HATİPOĞLU	Çocuk Hastalıkları	BEAH	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Ayşe KAVAK	Dermatoloji	BEAH	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Fatma Tülin KAYHAN	K.B.B.	BEAH	E	K	E	H	E	H	
Doç.Dr. Özlem KAPTANOĞULLARI	İç Hastalıkları	BEAH	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Osman KARAKAYA	Kardiyoloji	BEAH	E	K	E	H	E	H	
Doç. Dr. Asuman GEDİKBAŞI	Biyokimya	BEAH	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Ufuk EMEKLİ	Plastik Ve Estetik Cerrahi	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr. Gülsüm Nurhan İNCE	Halk Sağlığı	İ.Ü.İst. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H	
Uz. Dr. Gülay ÖZGÖN	Farmakolog	İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H	
Prof.Dr.Abdülbaki KUMBASAR	İç Hastalıkları	İ.Ü.Sağ.Bil.Fak.	E	K	E	H	E	H	
Can ÇELİK	Biyomedikal	Dijimed Bil.Çöz.	E	K	E	H	E	H	
Avukat Özkan TÜM	Hukuk	İst. Sağ. Müd.	E	K	E	H	E	H	
Selim ÖZDEMİR	Eğitim Görevlisi	Şükrü Balcı MYO	E	K	E	H	E	H	

EK 2 - BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Bir klinik çalışmaya katılmak için davet edilmiş bulunmaktasınız. Aşağıdaki bilgileri okuduktan sonra çalışmaya katılmak isterseniz bu formu imzalayınız. Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda tedavinizde herhangi bir aksama olmayacaktır. Formu imzalamanız çalışmanın kapsamı hakkında bilgilendirildiğinizi ve kararı serbestçe verdiğinizi belirtmektedir. Formda anlamadığınız ifadeler varsa çalışmada yer alan doktorlara sorarak bilgi edininiz.
Çalışmanın adı "**BİPOLAR BOZUKLUK MANİK, DEPRESİF, ÖTİMİK DÖNEMLERDEKİ HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM YKL-40 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**" dır. Bu çalışmanın birincil amacı bipolar bozukluk tanısı almış manik-depresif-ötimik dönemlerde serum ykl-40 düzeylerinin sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasıdır. İkincil amacı ise ykl-40 düzeylerinin, inflamasyon markerları (CRP, Sedimentasyon, lökosit, albümin) ile ilişkisini saptamaktır.

Bu araştırmada size hastanede yattığınız süre içerisinde kan tetkikleri yapılacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki muayene ve testler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum zararınıza yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz. Bu araştırmaya katılacak gönüllü sayısı en az 160 kişidir.

Bu araştırmanın tedaviniz için öngörülen ek şimdilik bir yararı yoktur ve tedavinizin seyrinin değişeceği beklenmemelidir. Ancak bu araştırmanın sonuçları, bu konudaki araştırmalar arttıkça bu hastalıktaki sorunların ve rahatsızlıkların saptanmasına ve tedavilerine yardımcı olabilir.

Bu araştırma sizin için herhangi bir risk içermemektedir. Kan alma işlemi ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

Araştırma sürecinde birlikte kullanılması sakıncalı herhangi bir ilaç/besinler yoktur. Uygulanan tedavi şemasını yerine getirmemeniz, bizim müdahalelerimiz haricinde herhangi bir yan etkiye maruz kalmanız durumunda doktorunuz sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışma ile ilgili herhangi bir olumsuzluk durumunda Dr.Şule SÖZEN'e 05317706662 numaralı telefondan ulaşabilir, uygulama süresi boyunca zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda, araştırma hakkında ek bilgiler almak ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için yine aynı araştırmacı doktor ile iletişime geçebilirsiniz. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Katılımcının Beyanı

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, aktarılması ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Katılımcının,
Adı-Soyadı:
Adresi:
Tel:
Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırıcının
Adı-Soyadı:
Tarih ve İmza:

Onam alma işleminin başından sonuna kadar yer alan kuruluş görevlisinin
Adı-Soyadı:
Görevi:
Tarih ve İmza:

EK 3 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ ve KLİNİK TAKİP FORMU

Dosya No:
Yatış Tarihi:
Yatış epizodu:
Yatışta psikotik özellik 1)yok 2)var

Oturduğu yer: a)İstanbul b) Şehir dışı

- **Adı- Soyadı:**
- **Cinsiyet:**
- **Yaş:**
- **Doğum Yeri:**
- **Yaşadığı Yer:** a) Köy b) İlçe c) Şehir içi
- **Adres:**
- **Telefon:**

8. **Medeni Durum:** a) Evli b) Bekar c) Boşanmış d) Dul e) diğer
9. **Çocuk:** a) Var (sayısı……) b) Yok
10. **Birlikte Yaşadığı Kişiler:** a) Anne-baba b) Eş+çocuk c) Sadece eş d) Sadece çocuklar e)Arkadaş f)Partner g)Yalnız h) Kardeş i) Akraba
11. **Eğitim Durumu:** a) Yok b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite
12. **Çalışabilirlik:** a) Çalışıyor/öğrenci b) Emekli (malulen……./emekli……..) c) İşsiz d) Çalışamıyor
13. **Sosyal Güvence:** a) Var (……) b) Yok
14. **Aşağıda kodlanmış hastalıkların akrabalarda varlık durumu:** 1) BPB 2) Şizofreni 3) UP Depresyon 4)Distimi 5) Siklotimi 6) Alkol Kullanımı 7) PAM Kullanımı 8) İntihar girişimi 9) Anksiyete bozukluğu 10) Yeme bozukluğu 11) Diğer

    1º akrabalar: Anne (……/……) Baba (……../…….)

    Erkek kardeş (……../……) Kız kardeş (……/……) Oğlu (……/……) Kızı (……/…….)

    2º akrabalar: (……:……)(……..:……..) (……..:……)
15. **Alışkanlıklar, miktar ve süresi:** a) Sigara (,) b) Alkol (,) c) PAM (,) d) Yok
16. **Bilinen sürekli hastalık:** a) Yok b) Psikiyatrik (……) c) Tıbbi (……..)
17. **Sürekli tıbbi İlaç Kullanımı:** a) Yok b) Var (……)

- **Psikiyatrik hastalık süresi:**

19. **Başlangıç yaşı:** ……..
20. **İlk hastalık epizodu:** a) Mani b) Depresyon c) Karma epizod d) Hipomani e)Distimi f) Ayırt edilemedi (açıklayınız……..)
21. **Ortaya çıkışta yaşam olayı:** a) Yok b) Var (……) c) Yetersiz bilgi

- **İlk tedavi yaşı:** ……..

23. **Toplam epizod sayısı:**…… a) Mani…….b) Depresyon…….. c)Mikst…… d) Hipomani……
24. **Ortalama epizod süresi:** …….
25. **Epizodlar arası tam düzelme:** a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi
26. **Sıklık:** Yılda …… epizod
27. **Toplam hastaneye yatış:** …….
28. **Kronik gidiş (2 yıl<epizod):** a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi
29. **Hızlı döngülülük:** a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi
30. **Antidepresan ile kayma:** a) Yok b) Var (Antidepresan ismi…….) c) Yetersiz bilgi
31. **Mevsimsel özellik:** a) Yok b) Var c) Yetersiz bilgi
32. **Katatonik özellik:** a) Yok b) Var
33. **Psikotik özellik (en az bir atakta):** a)Yok b) Var (varsanı……..hezeyan…….)
34. **Psikotik bulguların duygudurum ile ilişkisi:** a) D.uyumlu b) D.uyumsuz
35. **Adli/şiddet öyküsü:** a) Yok b) Var (……..)
36. **İntihar öyküsü:** a) Yok b) Var
37. **İntihar girişimi varsa sayısı:** ……...
38. **İntihar girişimi varsa şekli:** a) Ası b) İlaç c) Kesici alet d) Ateşli silah e) Araç önüne atlama f) Yüksekten atlama g) Diğer
39. **Hastaneye yatışından önce almakta olduğu sağaltım:** a) Yok b) Var
40. **Hastaneye yatıştan kaç gün önce ilaç kullanımını bırakmış:….**
41. **Sağaltıma Uyumu:** a) Yok b) İyi c) Kısmen
42. **Koruma altında epizod varlığı:** a) Yok b) Var (sayısı, türü ….....)
43. **Halen almakta olduğu tedavi:** 1) ……(…....mg) 2) ……..(…….mg) 3)…… (…….mg) 4) ……. (……mg) 5) ……(…….mg)
44. **Aynı ilaçları aldığı süre toplamı:……(hafta)** (özellikle ötimik hastalar için)
45. **Ötimik ise ne zamandan beri:……..(hafta)**
46. **Young-Mani Ölçeği:** 1.ölçüm: ……. 2. ölçüm: ……..

Ham-D Ölçeği : 1.ölçüm: ……. 2. ölçüm: ……..

 Boy(cm): Kilo: BMI: Bel Çevresi: Sistolik TA: Diastolik TA:

	BAZAL DEĞERLER		BAZAL DEĞERLER
YKL-40		**Üre**	
AKŞ		**Kreatinin**	
T. Kolesterol		**AST**	
LDL-Kolesterol		**ALT**	
HDL-Kolesterol		**Hb**	
Trigliserid		**Htc**	
Na+		**Plt**	
K+		**WBC**	
Cl-		**Sedimentasyon**	
Ca++		**CRP**	
Albumin		**sT3, sT4, TSH**	
VLDL-Kolesterol		**HbA1c**	

EK 4 - YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Orijinalinde son 48 saat, ancak son yıllarda yapılan pek çok çalışmada son bir hafta değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın söylediklerinden çok klinisyenin kanaati önemlidir. Bu çalışmada uygulanmadı ama katılınan bir geçerlik güvenilirlik çalışmasında 0-4 puanlı maddelerde klinisyen karar veremiyorsa (örneğin 2 mi, 3 mü gibi) daha büyük olan puanı vermesi, 0-8 puanlı maddelerde ise aradaki değeri alması (yani 2 mi, 4 mü karar verilemiyorsa 3 puan verilmesi gibi) önerilmiştir. Tanı koymak amacıyla değil, o anki manik durumun şiddetini belirlemek için kullanılır. Ölçekteki her bir üst basamağın kendinden önceki alt basamakları kapsadığı kabul edilir. 15- 30 dakikalık bir görüşme ile uygulanır. Hastanın kendi ifadelerine izin verilir. Görüşme anındaki değerlendirme dışında servis personeli ya da hasta ailesinden bilgi alınabilir.

YOUNG MANİ DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

1) Yükselmiş duygudurum

0. Yok

1. Hafifçe yüksek veya görüşme sırasında yükselebilen

2. Belirgin yükselme hissi; iyimserlik, kendine güven, neşelilik hali

3. Yükselmiş; yersiz şakacılık

4. Öforik; yersiz kahkahalar, şarkı söyleme

2) Hareket ve enerji artışı

0. Yok

1. Kendini enerjik hissetme

2. Canlılık; jestlerde artış

3. Artmış enerji; zaman zaman hiperaktivite, yatıştırılabilen huzursuzluk

4. Eksitasyon; sürekli ve yatıştırılamayan hiperaktivite

3) Cinsel ilgi

0. Artma yok

1. Hafif ya da olası artış

2. Sorulduğunda kişinin belirgin artış tanımlaması

3. Cinsel içerikli konuşma, cinsel konular üzerinde ayrıntılı durma, kişinin artmış cinselliğini kendiliğinden

belirtmesi

4. Hastalara tedavi ekibine ya da görüşmeciye yönelik aleni cinsel eylem

4) Uyku

0. Uykuda azalma tanımlamıyor

1. Normal uyku süresi 1 saatten daha az kısalmıştır

2. Normal uyku süresi 1 saatten daha fazla kısalmıştır

3. Uyku ihtiyacının azaldığını belirtiyor

4. Uyku ihtiyacı olduğunu inkar ediyor

5) İritabilite

0. Yok

2. Kendisi arttığını belirtiyor

4. Görüşme sırasında zaman zaman ortaya çıkan iritabilite, son zamanlarda gittikçe artan öfke veya kızgınlık

atakları

6. Görüşme sırasında sıklıkla iritabl, kısa ve ters yanıtlar veriyor

8. Düşmanca. işbirliğine girmiyor, görüşme yapmak olanaksız

6) Konuşma hızı ve miktarı

0. Artma yok

2. Kendini konuşkan hissediyor

4. Ara ara konuşma miktarı ve hızında artma, gereksiz sözler ve laf kalabalığı

6. Baskılı; durdurulması güç, miktarı ve hızı artmış konuşma

8. Basınçlı. durdurulamayan, sürekli konuşma

7) Düşünce yapı bozukluğu

0. Yok

1. Çevresel; hafif çelinebilir; düşünce üretimi artmış

2. Çelinebilir; amaca yönelememe; sık sık konu değiştirme; düşüncelerin yarışması

3. Fikir uçuşması; teğetsellik; takibinde zorluk; uyaklı konuşma; ekolali

4. Dikişsizlik; iletişim olanaksız

8) Düşünce içeriği

0. Normal

2. Kesin olmayan yeni ilgi alanları, planlar

4. Özel projeler; aşırı dini uğraşlar

6. Büyüklük veya paranoid fikirler; alınma fikirleri

8. Sanrılar; varsanılar

9) Yıkıcı-Saldırgan Davranış

0. Yok, işbirliğine yatkın

2. Alaycı, küçümseyici; savunmacı tutum içinde, zaman zaman sesini yükseltiyor

4. Tehdide varacak derecede talepkar

6. Görüşmeciyi tehdit ediyor; bağırıyor; görüşmeyi sürdürmek güç

8. Saldırgan; yıkıcı; görüşme olanaksız

10) Dış görünüm

0. Durum ve koşullara uygun giyim ve kendine bakım

1. Hafif derecede dağınıklık

2. Özensiz giyim, saç bakımı ve giyimde orta derecede dağınıklık, gereğinden fazla giysilerin olması

3. Dağınıklık; açık saçık giyim, gösterişli makyaj

4. Darmadağınıklık; süslü, tuhaf giysiler

11) İçgörü

0. İçgörüsü var; hasta olduğunu ve tedavi gerektiğini kabul ediyor

1. Hastalığı olabileceğini düşünüyor

2. Davranışlarındaki değişiklikler olduğunu itiraf ediyor, ancak hastalığı olduğunu reddediyor

3. Davranışlarında olasılıkla değişiklikler olduğunu itiraf ediyor; ancak hastalığı reddediyor

4. Herhangi bir davranış değişikliği olduğunu inkar ediyor

EK 5 – HAMİLTON DEPRESYON DERECELENDİRME ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı, Soyadı:	Tarih:
Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti:	Değerlendirici:

HAMİLTON DEPRESYON DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

		Puan
1. DEPRESİF (ÇÖKKÜN) RUH HALİ	(1-5)	☐
2. ÇALIŞMA VE ETKİNLİKLER	(1-5)	☐
3. GENİTAL SEMPTOMLAR	(1-3)	☐
4. SOMATİK SEMPTOMLAR –GASTROİNTESTİNAL	(1-3)	☐
5. KİLO KAYBI		
A. ÖZGEÇMİŞİNİ DEĞERLENDİRİRKEN	(1-4)	☐
B. GERÇEK KİLO DEĞİŞİMİ	(1-4)	☐
6. UYKUSUZLUK (BAŞLARKEN)	(1-3)	☐
7. UYKUSUZLUK (ORTA)	(1-3)	☐
8. UYKUSUZLUK (GEÇ)	(1-3)	☐
9. SOMATİK BELİRTİLER (GENEL)	(1-3)	☐
10. SUÇLULUK DUYGULARI	(1-5)	☐
11. İNTİHAR	(1-5)	☐
12. PSİŞİK KAYGI	(1-5)	☐
13. SOMATİK KAYGI	(1-5)	☐
14. HİPOKONDRİ	(1-5)	☐
15. İÇGÖRÜ	(1-3)	☐
16. YAVAŞLAMA	(1-5)	☐
17. AJİTASYON	(1-5)	☐
TOPLAM		.....